Année 1974 1975 N° 9

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

SAINT-ANTOINE

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Denise GARRIGUE

NÉE LE 18 SEPTEMBRE 1949 A PARIS

Presentée et soutenue publiquement le 1974

LE MYELOME

ELEMENTS DE PRONOSTIC

ET EVOLUTION

PRESIDENT : MONSIEUR J. DEBRAY, PROFESSEUR

Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

Année 1974 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

SAINT-ANTOINE

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Denise GARRIGUE

NÉE LE 18 SEPTEMBRE 1949 A PARIS

Presentée et soutenue publiquement le 1974

LE MYELOME

ELEMENTS DE PRONOSTIC

ET EVOLUTION

PRESIDENT : MONSIEUR J. DEBRAY, PROFESSEUR

Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

Professeurs titulaires

MM ANDRE R.	Hématologie	MM. HUGELIN A.	Physiologie
BRISSAUD H.	Pédiatrie	LAPLANE R.	Pédiatrie
BROCARD R.	Médecine	LE LORIER G.	Obstétrique
CAROLI J.	Médecine	LOEPER J.	Médecine Expérimentale
CATINAT J.	Cardiologie		Immunologie
CERBONNET G.	Chirurgie	LOYGUE J.	Chirurgie
CHALUT J.	Radiologie	MAROIS M.	Histologie
CHERIGIE Ed.	Radiologie	MERGER R.	Obstétrique
CHIGOT P.L.	Chirurgie Infantile	MILHAUD G.	Biophysique
CONTAMIN Fr.	Neurologie	NICK J.	Neurologie
CONTE M.	Médecine	ORCEL L.	Anatomie Pathologique
DAGUET L.	Bactériologie	PERRAULT M.	Médecine
DEBRAY J.	Médecine	POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
DRY J.	Médecine	POLONOVSKI J.	Biochimie
FLABEAU F,	Chirurgie	RICHET G.	Néphrologie
GERBEAUX J.	Thérapeutique		
GIRARD F.	Physiologie		
GOSSET J.	Chirurgie		
GOLVAN Y.Y.	Parasitologie		

Professeurs sans chaire

MM. BRICOUT F.	Bactério-Virologie	MM. LESTRADET H.	Pédiatrie
Mme CHAPUT A.	Stomatologie	PICARD J.	Biochimie
M. DUHAMEL G.	Hématologie	ROUX Ch.	Embryologie

Maîtres de Conférence

MM. AKOUN G,	Médecine	MM. HUGUIER M.	Chirurgie
Mme ARON D.	Ophtalmologie	KRULIK M.	Médecine Générale
MM. AMSTUTZ P.	Réanimation	LASFARGUES G.	Pédiatrie
APOIL A	Orth. Traum.	LAUGIER A.	Radiologie
ARDAILLOU R.	Physiologie	LEVY V'G.	Médecine
ATTAL	Pédiatrie	MALAFOSSE M.	Chirurgie
BAUX S.	Chirurgie	MENSCH B.	Biophysique
BOURY G.	Chirurgie	MERY J. Ph.	Néphrologie
CHEYMOL G.	Pharmacologie	Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
CHOUARD Cl.	O.R.L.	MM NAJMAN A.	Hématologie
CLOAREC M.	Médecine	NICOLLE M.	Neurologie
Mme COMBRISSON A.	Hématologie	OPOLON J.	Médecine
MM. DECROIX G.	Pneumo-Phtisio	PAQUELIN Fr.	O.R.L.
DELIGNE P.	Anesthesiologie	PISSARRO B.	Med. Préventive
DOYON D.	Radiologiea	RAMPINI Cl	Biochimie

Maîtres de Conférence

MM. FONTAINE J.L.	Pédiatrie	MM. RICHARDET J.M.	Pédiatrie
FOUET P.	Thérapeutique	ROLAND J.	Anat. Pathol.
GAUTIER H.	Physiologie	SALAT J.	Obstétrique
GRUNER M.	Chirurgie Infantile	SALMON Ch.	Hématologie
GUILMET Cl.	Anesthésiologie	SANTARELLI J.	Obstétrique
GUIRAUDON G.	Anatomie	WARGON H.	Med. Expérim.
HERMAN D.	Médecine	WEINMANN S.	Biochimie
HUGUET Cl.	Chirurgie	WITCHITZ S.	Cardiologie

Enseignants Associés

M. ELIAKIS Em	Médecine légale

Enseignants Contractuels

M.C.A. M. KIRSCH F.	Physiologie biochimique

Chargés d'enseignement

MM. BENOIST	Rhumatologie	MM. DUNET	Endocrinologie
BRUEZIERE	Chirurgie Intantile	LOFFREDO	Obstétrique
CRISTOL	Cardiologie	SALOMON	Rhumatologie

Chargés d'enseignement

MM. CASASSUS	Cardiologie	MM. HIVET	Chirurgie
COUVREUR	Thérapeutique	MIGNOT	Neurologie
DES LAURIERS	Neurologie	SAUVAN	Cardiologie
GALLOUEDEC	Pneumologie	VANNIER	Pneumologie

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549228_0016

A notre Maître,

Monsieur le Professeur J. DEBRAY

Professeur de la Clinique Médicale de l'Hôpital Saint Antoine

Doyen de la Faculté de Médecine Saint Antoine

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de notre thèse.

Nous le remercions de nous avoir accueillis avec bienveillance dans son service.

Nous lui sommes infiniment reconnaissants pour le précieux enseignement qu'il nous a prodigué.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. KRULIK

Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions de nous avoir confié le sujet de ce travail et de nous avoir guidés dans sa réalisation.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profonde gratitude pour la valeur de son enseignement.

A tous mes Maîtres de stage

Messieurs les Professeurs

R. WOLFROMM

Pl. CHIGOT

F. BRICOUT

M. PERRAULT

H. BRISSAUD

Ils nous ont accueillis avec bienveillance dans leur service; nous ont guidés au long de nos études médicales; nous ont fait partager leur savoir et leur expérience.

A mon Père

qui a su m'inspirer une philosophie et une pratique médicale pleines de sagesse,
et qui m'a initiée à la méthode naturelle en médecine.

A ma Mère

A ma Soeur

A mon Grand Père

Faible témoignage d'une grande tendresse.

P L A N

I - HISTORIQUE - DEFINITION

II - INTRODUCTION - MATERIEL D'ETUDE

III - ETUDE GLOBALE DE LA SURVIE

IV - FACTEURS DE PRONOSTIC

1 - Age

2 - Sexe

3 - Signes généraux

4 - Syndrome osseux :

a) - Douleurs

b) - Signes radiologiques

c) - Tumeurs osseuses

d) - Fractures pathologiques

e) - Diffusion des lésions.

5 - Fraction anormale

6 - Type d'immunoglobuline anormale

a) - Chaînes lourdes IgG - IgA

b) - Chaînes légères Kappa-Lambda

7 - Protéinurie de Bence-Jones

8 - Fonction rénale

9 - Protides totaux et albumine sériques

10 - Immunoglobulines normales

a) - Infections

b) - Association myélome-cancer

11 - Calcémie

12 - Plasmocytose

a) - Aspect quantitatif

b) - Aspect qualitatif

13 - Anémie

14 - Thrombopénie

15 - Série blanche

16 - Amylose

17 - Localisations extra-médullaires

a) - Hépatiques - spléniques - ganglionnaires

b) - Autres localisations (cutanées; pulmonaires)

V - MODALITES DE DECES

1 - Causes rénales

2 - Causes hématologiques (pancytopénie; leucémie aiguë)

3 - Autres causes

VI - THERAPEUTIQUE

1 - Traitements symptomatiques

a)- Indications

b) - Types de traitement

c) - Résultats

2 - Chimiothérapie (Melphalan - Cyclophosphamide)

a) - Modalités thérapeutiques

b) - Résultats :

. critères subjectifs

. critères objectifs

3 - Discussion

a) - Evolution spontanée et sous traitement

b) - Répondants - non répondants

c) - Protocoles thérapeutiques :

. type de posologie

. corticothérapie associée

. melphalan ou cyclophosphamide

. autres essais thérapeutiques

4 - Risques thérapeutiques

a) - Tolérance hématologique et autres

b) - transformation leucémique

VII - Conclusion

VIII - Bibliographie

oOo

I - HISTORIQUE - DEFINITION

L'histoire du myélome commence en 1846 avec Bence-Jonesqui isole dans les urines d'un malade de Mac Intyre, une protéine thermosoluble. Le malade, autopsié par Mac Intyre, présentait un ramollissement et une fragilité particulière de son squelette ("Mollitus et fragilitas osseum"). En 1873, Rustitsky fait les premières observations de tumeurs multiples développées aux dépens de la moelle osseuse, et crée le terme de myélome multiple. Et c'est Kahler qui, en 1889, établissant la relation; entre la protéinurie de Bence Jones et la maladie osseuse décrite par Rustitsky laisse son nom à la maladie. Puis en 1900 la nature exacte de la prolifération intra-osseuse est découverte par Wright qui met en évidence la plasmocytose médullaire. Enfin les biologistes, disposant de techniques d'investigation plus perfectionnées, compléteront la description de cette maladie. Les anomalies des protéines plasmatiques sont étudiées par Perlzweirg en 1828 et surtout par Magnus Levy entre 1930 et 1940. elles sont précisées grâce à l'électrophorèse en veine liquide de Tiselius puis sur papier et plus tard par l'immunoélectrophorèse de Grabar et Williams (1955). Les méthodes de clivage des protéines mises au point par Porter (1959) et Edelmann (1961) et l'utilisation d'anticorps fluorescents ont permis de préciser la structure interne des globulines et de déterminer leur origine plasmocytaire.

Le concept de la maladie de Kahler a donc considérablement évolué au fur et à mesure que se perfectionnaient nos méthodes d'exploration. Le myélome multiple est à la fois - une hémopathie aux signes médullaires et sanguins, - une maladie osseuse par l'infiltration du squelette qu'elle détermine, - une maladie métabolique du fait de sa dysprotéinémie; - une maladie de système en raison de l'invasion possible de

différents organes par les plasmocytes, - enfin c'est une affection maligne. Une définition synthétique du myélome peut être donnée : il s'agit d'un sarcome plasmocytaire; à localisation principalement médullaire, ostéolytique et sécrétant.

La fréquence des cas observés a été de plus en plus importante; ce fait peut tenir à une meilleure connaissance de la maladie, ou à une augmentation réelle de sa fréquence peut être en rapport avec la prolongation de la durée moyenne de vie.

oOo

II - INTRODUCTION - MATERIEL D'ETUDE

L'objet de notre travail est d'étudier les facteurs de pronostic et l'évolution de la maladie de Kahler. Nous appuierons notre étude sur l'analyse de 43 cas de myélome observés dans le service du Professeur Jacques DEBRAY, pour la majorité entre 1968 et 1974. Nous envisagerons successivement les caractères de l'affection et en fonction de chacun d'eux les modalités évolutives, la durée de survie. Puis nous étudierons les circonstances de décès. Enfin nous tenterons d'apprécier la valeur de la thérapeutique. Les conclusions tirées de notre expérience seront comparées aux données de la littérature.

Nous devons préciser les critères de diagnostic qui nous ont permis de sélectionner nos dossiers de myélome parmi l'ensemble des dysglobulinémies; nous avons exigé 2 au moins des 3 signes fondamentaux suivants :

- lésions osseuses caractéristiques,
- plasmocytose médullaire maligne : au moins 15 à 20 % de plasmocytes, ou si le taux est inférieur à ces chiffres, constituée d'éléments jeunes ou atypiques,
- syndrome dysprotéinique : protéine anormale à l'immunoélectrophorèse et/ou protéinurie de Bence-Jones.

oOo

III - ETUDE GLOBALE DE LA SURVIE

Dans un premier temps nous considérons la durée de vie de nos malades atteints de myélome multiple, indépendamment des caractéristiques propres à chacun d'eux.

La médiane de survie (c'est-à-dire le temps au bout duquel 50 % des sujets sont décédés) se situe à 15 mois à partir du moment où le diagnostic a été posé (fig.1). Pour cette détermination, nous n'avons retenu que 36 de nos 43 cas, la durée d'observation étant trop brève pour 8 patients (2 malades ont été perdus de après 4 mois; 2 autres après 10 et 12 mois; 3 continuent d'être suivis avec maintenant un recul de 6 mois).

La médiane de survie paraît assez comparable lorsque l'on se réfère au premier symptôme (fig. 1) : 15 mois après le début de la maladie, 14 des 36 malades sont décédés soit environ 39 % (contre 50%).

La moyenne de survie calculée pour les 31 sujets décédés de notre série est respectivement de 24,5 et 28,7 mois; selon que l'on considère la date du diagnostic ou le début présumé de la maladie.

Dans notre statistique, l'écart qui existe entre le premier symptôme et l'affirmation du diagnostic semble relativement peu important : pour 77% des cas le diagnostic est posé dans les 6 premiers mois; la moyenne de ce délai est de 5,7 mois.

Le traitement ayant été institué, en règle générale, peu après le diagnostic, le délai de survie par rapport au début du traitement peut être confondu avec celui calculé à partir du diagnostic.

Une réserve doit être faite quant à la précision avec laquelle on peut déterminer le début de la maladie :

- l'asthénie est souvent d'installation très progressive sur plusieurs mois,

- des épisodes infectieux, répétés peuvent être considérés, à juste titre ou non, comme les témoins d'un déficit immunitaire s'inscrivant dans le cadre de la maladie de Kahler.

- des manifestations douloureuses d'allure rhumatismale, plus ou moins résolutives sous traitement non spécifique, sont à rapporter à un myélome ou ne sont que la traduction d'une arthrose banale chez un sujet âgé.

Par ailleurs alors que pendant longtemps le myélome n'était diagnostiqué qu'à un stade tardif; lorsque se manifestaient les lésions osseuses disséminées, à l'heure actuelle les formes découvertes au stade pré-clinique se multiplient; ceci peut concourir pour une faible part à l'allongement des délais de survie constaté. Une nette accélération de la vitesse de sédimentation isolée; de découverte fortuite ou à l'occasion d'un examen systématique du sérum; fait rechercher une dysglobulinémie, et en particulier une maladie de Kahler. Une anomalie globulinique minime, mais suffisante pour être détectée à l'électrophorèse, prélude souvent pendant plusieurs années à la révélation clinique d'un myélome. De telles éventualités se sont présentées dans notre groupe demalades.

Enfin, le passage de l'état de santé à celui de maladie n'est pas un phénomène brutal que l'on peut appréhender comme tel; la maladie s'inscrit au long de l'histoire d'un individu ayant reçu un certain patrimoine héréditaire. Un terrain génétique déterminé pourrait être à la base de cette affection. Mais le nombre de cas familiaux de myélome observés est encore très restreint cf. (65). Une étude approfondie de la dysglobulinémie et de son type antigénique, la recherche d'anomalies chromosomiques permettront peut être dans l'avenir de se prononcer sur le rôle éventuel d'un facteur génétique.

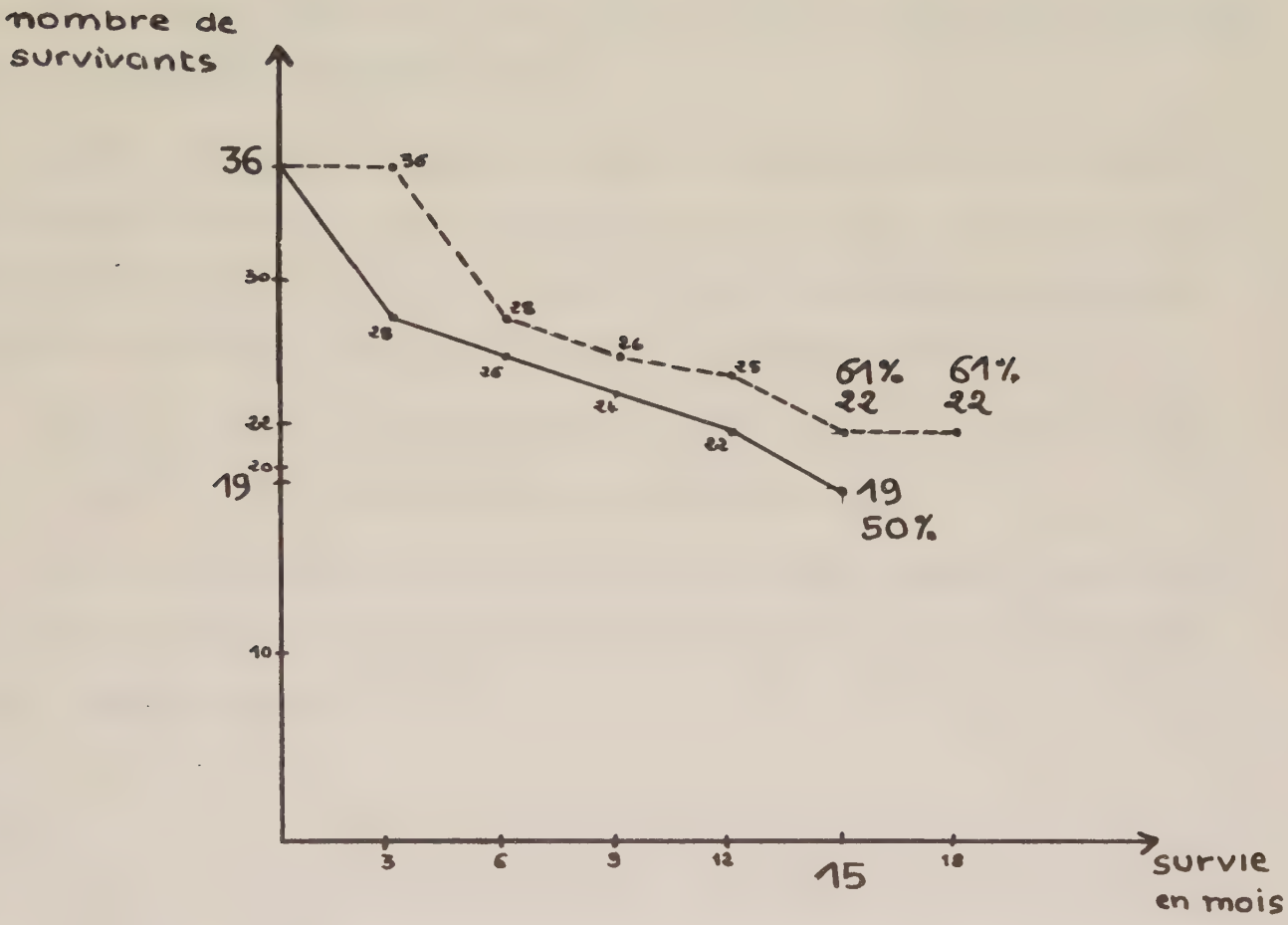

fig 1 : Etude globale de la survie
à partir des premiers signes ---
à partir du diagnostic ——

IV - FACTEURS DE PRONOSTIC

Nous allons envisager un certain nombre d'éléments susceptibles d'intervenir dans le pronostic de la maladie de Kahler.

Seront étudiés tout d'abord des caractères d'ordre clinique, radiologique et biologique, présents lors du bilan initial; puis nous nous intéresserons aux modalités évolutives : les chapitres suivants seront consacrés aux circonstances du décès éventuel et à l'étude de la qualité de la réponse thérapeutique.

Chacun des éléments faisant partie du tableau classique du myélome pourra faire l'objet d'un bref rappel théorique concernant la maladie.

Nous confronterons nos résultats à ceux obtenus par d'autres auteurs; et au terme de cette étude, nous nous efforcerons d'apprécier la valeur pronostique de chaque facteur considéré.

I - AGE

Maladie de l'adulte et du sujet âgé, la maladie de Kahler s'observe surtout entre 40 et 70 ans; elle est très rare avant 40 ans et après 70 ans, exceptionnelle avant 30 ans.

Nous envisagerons l'âge de nos malades au moment du diagnostic (celui-ci est très voisin de l'âge au début de la maladie puisque 77 % des diagnostics sont portés dans les 6 premiers mois).

Pour l'ensemble de nos 43 cas, la moyenne d'âge est de 62 ans. La plupart d'entre eux ont entre 55 et 70 ans. Nous n'avons pas observé de myélome survenu

avant 44 ans, ni après 73 ans, en dehors d'un cas découvert chez un homme de 86 ans.

En ce qui concerne notre série, l'âge n'interviendrait pas dans le délai de survie.

Pour 14 sujets âgés de moins de 60 ans, la médiane de survie par rapport au début de la maladie est de 15 mois. Dans le même délai, 7 des 22 sujets âgés de plus de 60 ans soit 32 % seulement sont décédés. Cependant en recourant à l'emploi du test du X_2 la différence n'apparaît pas significative.

La comparaison des moyennes de survie des 2 groupes serait au contraire en faveur d'un meilleur pronostic avant 60 ans : pour les 13 malades de moins de 60 ans décédés, la moyenne est de 38,8 mois; pour les 18 malades de plus de 60 ans, elle n'est que de 27 mois. En fait, là encore on ne peut attribuer de valeur significative à cette différence. La plus longue survie moyenne obtenue dans le premier groupe est fortement liée à une évolution de plus de 10 ans observée chez un de nos malades.

Certains auteurs ont pu voir une relation entre l'âge et la survie. Ainsi pour Hoogstraten et Costa (52) le pronostic est moins bon avant 50 ans et après 70 ans. Dans une série de 80 cas, Videback (113) constate une mortalité plus rapide après 60 ans. Mais l'assertion selon laquelle le pronsotic se dégraderait avec l'âge n'est pas partagée par tous. Innes (53) d'après une série de 188 cas, puis Saporta et Delbarre (102) d'après une série de 45 cas, ne trouvent pas de différence significative avant et après 60 ans. De notre statistique, certes limitée, nous ne pouvons également pas retenir l'âge comme facteur de pronostic.

2 - SEXE

D'après les données de la littérature, il existe une prédominance masculine du myélome. Dans la plupart des grandes séries publiées, la proportion d'hommes, se situe aux environs de 62 %. Pour nous, la répartion est presque équivalente entre hommes (23 cas soit 53,5%) et femmes (20 cas soit 46,5%).

En ce qui concerne la durée d'évolution, nous l'avons constatée plus longue chez les femmes : la médiane de survie respectivement par rapport au diagnostic et par rapport au début, est de 28 et 32 mois pour les femmes, contre 10 et 13,5 mois pour les hommes. Il existe une différence significative, au risque de 5% des survies à 18 mois à partir du diagnostic entre les 2 groupes ainsi que l'a montré le test du X_2. Par contre la comparaison des moyennes de survies n'a pas révélé de différence significative statistiquement : les moyennes sont respectivement par rapport au diagnostic et par rapport au début, de 30 et 33,3 mois pour les 15 femmes décédées; 21,3 et 24,4 mois pour les 16 hommes décédés.

D'après la littérature, il ne semble pas que le facteur sexe intervienne dans le pronostic. Videback (113) qui, dans une étude groupant 80 cas, obtient une moyenne de 25 mois chez les hommes et 27 mois chez les femmes, adhère à cette opinion.

Une évolution plus favorable chez les femmes ne constitue pas une notion retenue par les divers auteurs. Nous ne ferons que signaler ce fait observé dans notre série. Nous ne lui accorderons pas pour autant de valeur plus générale, avant que d'autres statistiques plus vastes ne viennent le confirmer.

3 - SIGNES GENERAUX

Le myélome multiple entraîne une plus ou moins rapide altération de l'état général; celle-ci existe parfois précocement. Asthénie, amaigrissement progressif, anorexie peuvent s'associer à des degrés divers. La fièvre est également fréquente, soit fébricule, soit fièvre intermittente ou ondulante.

Nous avons réparti nos malades en 3 catégories selon leur état général lors du bilan initial.

- malades ayant gardé un bon état général :

  7 cas (+ 1 dont l'évolution n'est pas connue)

- malades présentant une asthénie modérée :

  15 cas (+4 d'évolution inconnue);

dont 3 avec fébricule; 10 avec amaigrissement,

- malade présentant une asthénie intense :

  10 cas,

  dont 3 avec fièvre et amaigrissement

  2 avec fièvre

  4 avec amaigrissement

Nous avons ainsi choisi l'asthénie comme l'élément le plus représentatif de l'état général; mais le caractère subjectif qui intervient dans son appréciation ne doit pas nous échapper.

Pour un certain nombre de nos observations, nous n'avons pas connaissance de l'état clinique au bilan initial; pour d'autres l'évolution reste inconnue (recul insuffisant ou malades perdus de vue) ceci limite notre étude à un plus faible effectif.

La médiane de survie par rapport au moment du diagnostic dans le premier groupe est de 24 mois; mais l'effectif est trop restreint pour qu'elle ait un sens. Dans le deuxième groupe; elle est de 13,5 mois. Dans le troisième groupe, elle est de 9 mois. Le test du X_2 nous apprend que la différence de survie observée entre les 2 derniers groupes à 11 mois n'est nullement significative.

La moyenne de survie par rapport au moment du diagnostic, dans le premier groupe est de 29 mois pour 5 sujets décédés. Dans le deuxième groupe, pour 12 sujets décédés, elle est paradoxalement moins élevée que dans le dernier groupe pour 9 sujets décédés : 14,2 mois contre 21,9 mois. Ici encore le calcul statistique nous empêche de prendre en considération cette différence.

Bien que nous ne puissions nous appuyer sur des données statistiques, nous sommes néanmoins enclins à considérer que l'examen général du malade apporte déjà des renseignements de valeur pour tracer les grandes lignes du pronostic. Pour certains auteurs mêmes (Carbone (24), la survie est plus influencée par l'état clinique au moment du diagnostic que par les différentes anomalies biochimiques.

4- SYNDROME OSSEUX

a) - Douleurs

Les douleurs sont avec l'altération de l'état général, une des manifestations initiales du myélome les plus fréquentes, souvent révélatrices. Elles s'observent dans environ 90 % des cas, au cours de l'évolution. Dans notre étude, elles n'existent au moment du diagnostic que dans 68% des cas. Mais les évolutions tout au long desquelles le malade est resté exempt d'un syndrome algique, sont exceptionnelles (3 cas seulement). Ainsi qu'il est habituel de le décrire, nos malades souffraient essentiellement de douleurs rachidiennes et thoraciques, osseuses ou névralgiques, parfois de douleurs des membres.

Lors du premier examen :

- 12 sujets (+ 3 dont l'évolution n'est pas connue) ne souffraient pas. Leur médiane de survie est de 18 mois. La moyenne de survie pour les 10 décédés est de 30;2 mois.

- 16 sujets (+ 4 dont l'évolution n'est pas connue) présentaient des douleurs modérées tout en conservant une activité pratiquement normale. Leur médiane est de 12 mois. La moyenne pour les 13 décédés est de 15,4 mois.

- 2 sujets se plaignaient de douleurs intenses gênant notablement leur activité et 5 sujets étaient réduits à un état grabataire. Leur médiane est de 13,5 mois. Leur moyenne est de 32,6 mois.

Dans cette dernière catégorie, on constate des durées de vie extrêmes allant de 1 mois à 6 ans. Nous la ferons fusionner avec la précédente pour ne plus distinguer que 2 groupes :

- celui des malades asymptomatiques (12 cas) de médiane de survie; 18 mois et de moyenne 30,2 mois (10 décédés).

- celui des malades algiques (23 cas), de médiane de survie 13,5 mois, et de moyenne 21,5 mois (20 décédés).

Il n'est pas apparu, par le calcul statistique, de différence significative

des survies à 18 mois. De même la différence observée dans les moyennes n'a pas de valeur statistique.

b) - Signes radiologiques

Parfois absents au début; ils sont pratiquement constants après quelques mois d'évolution. Ils siègent au niveau des os hématopoïétiques surtout : crâne, bassin, épiphyse des os longs, rachis et côtes. Dans notre série, ils étaient présents au moment du diagnostic dans 75 % des cas. Pour quelques malades, les signes radiologiques ont précédé de plusieurs mois les manifestations douloureuses. Les aspects rencontrés sont ceux décrits classiquement :

- images lacunaires soit volumineuses à l'emporte pièce, soit très petites donnant un aspect vermoulu,
- décalcification diffuse à prédominance vertébro-pelvienne, associée ou non à des lacunes.

Mais dans plusieurs cas, il existait une déminéralisation modérée n'évoquant pas plus un myélome qu'une banale ostéoporose sénile. Un certain nombre de cas de myélome avec lésions condensantes ont été publiés dans la littérature cf. (108) nous n'en avons pas observé d'exemple; ils demeurent en effet exceptionnels. Par contre, nous devons signaler l'association à des lésions pagétiques du bassin chez 3 de nos malades.

Pour les malades dont les clichés radiologiques sont normaux au départ (7 cas) ou ne révèlent qu'une discrète ostéoporose (3 cas) et dont l'évolution est connue avec un certain recul, la médiane est de 14 mois, la moyenne de survie est de 20,6 mois Pour ceux présentant des géodes osseuses (18 cas) ou une décalcification vertébro-pelvienne intense (3 cas), la médiane est identique et la moyenne semblable (22,5 mois). Ainsi notre statistique ne nous permet pas de tirer d'orientation pronostique du bilan radiologique osseux initial.

c) - Fractures spontanées

Elles sont fréquentes au cours du myélome (50 % des cas). Nous en avons retrouvées chez 30% de nos malades. Elles touchent essentiellement les côtes, les vertèbres, et sont le plus souvent latentes. Plus rarement elles intéressent la clavicule ou les os des membres, alors évidentes parfois révélatrices.

Dans notre série; nous avons observé lors du premier bilan :

- des fractures de côtes chez 3 malades,

- des tassements vertébraux chez 9 malades; entraînant des signes de compression nerveuse à type de douleurs thoraciques en ceinture ou de sciatique, dans 4 cas. Dans aucun de ces cas nous n'avons vu s'installer un tableau de compression médullaire.

- une fracture de la diaphyse fémorale, révélatrice de la maladie et pour laquelle la consolidation n'a jamais été obtenue.

- une fracture de la clavicule passée inaperçue.

L'existence de ces fractures pathologiques ne semble pas avoir abrégé la durée de vie de nos malades, en dehors d'un cas où un volet costal consécutif à une chute malencontreuse, a entraîné une mort rapide par défaillance respiratoire.

Ces fractures évoluent habituellement vers la guérison (un seul cas sans consolidation). Elles peuvent être à l'origine de déformations thoraciques avec retentissement sur les fonctions cardio respiratoires, mais seulement tardivement. La complication grévant sévèrement le pronostic, qu'il faut à tout prix éviter, est la constitution dune compression médullaire. Une paraplégie conduisant à un état grabataire précipiterait l'évolution vers la mort. Aussi les compressions nerveuses doivent être dépistées à leur tout début. Nous n'avons personnellement observé qu'un cas présentant un syndrome de la queue de cheval, à un stade terminal de la maladie.

d) - Tumeurs osseuses

Elles sont beaucoup moins communes (10 % des cas), car les ilôts myélomateux n'ont pas tendance en principe à dépasser les limites du périoste, et elles sont plus

tardives. Elles se présentent comme des tuméfactions molles sous cutanées, bien souvent indolentes, se développant au regard d'un os (côte; sternum; clavicule; ailes; iliaques, crâne).

Lors du bilan initial, nous avons constaté l'existence de tuméfactions au niveau du grill sterno-costal chez 2 malades; l'un est décédé 30 mois après, pour l'autre le recul n'est que de 6 mois. Chez un de nos patients, des tumeurs costales sont apparues après 2 ans d'évolution; la durée de la maladie se chiffre actuellement à 5 ans. Enfin chez 2 malades des nodules tumoraux osseux multiples ont été décrits au cours des deux derniers mois de l'évolution. La constatation de localisations tumorales multiples doit certainement faire évoquer un stade évolué de la maladie. Ainsi en sommes-nous amenés à envisager l'importance pronostique de la diffusion des lésions.

e) - Diffusion des lésions

Bien que notre étude statistique personnelle ne nous ait pas fourni d'arguments en sa faveur, nous rejoindrons l'opinion de Bousser (16) qui souligne le caractère péjoratif des lésions très diffuses. Dans les formes habituelles, cette diffusion concerne la moelle osseuse. Par conséquent, on tiendra compte de l'intensité et de la diffusion des douleurs de l'importance et de l'extension des signes radiologiques. Un pronostic fâcheux s'attache aux géodes nombreuses et de grande taille, aussi bien qu'aux décalcifications diffuses. Plus rarement rencontrées, les atteintes viscérales et les leucémies à plasmocytes ont une durée d'évolution particulièrement brève.

A l'opposé; les myélomes solitaires; convenablement traités, ont des survies très prolongées, que l'on peut assimiler à des guérisons. Mais si certains plasmocytomes solitaires peuvent rester isolés sans reprise du processus myélomateux, d'autres peuvent récidiver localement ou à distance. Parfois ils ne constituent que la première étape de la diffusion myélomateuse. Cependant, dans ces formes mêmes, on observe des survies particulièrement longues,de 10 ans et davantage. L'existence

de ces formes de passage fait que l'on impose la même surveillance au plasmocytome solitaire qu'au myélome multiple; et que l'on tend à les regrouper dans le même cadre nosologique.

5 - TAUX DE FRACTION ANORMALE

L'électrophorèse, au cours du myélome, est en général très caractéristique avec un pic aigu de type monoclonal souvent supérieur à celui de l'albumine,mais qui n'est pas spécifique de la maladie. Ce pic est situé au niveau des gamma globulines ou entre les beta et gamma globulines, dans 65 % des cas. Il est en position beta dans 34 % des cas, en position alpha dans un nombre très limité de cas (1%-). La migration électrophorétique ne préjuge en rien du type d'immunoglobuline anormale développée.

Par sa présence dans le sang la paraprotéine peut être à l'origine de diverses complications susceptibles d'aggraver le pronostic :

- précipitation des globulines intra vasculaire avec ralentissement circulatoire, ischémie, syndrome de Raynaud surtout quand il existe une cryoglobuline; celle-ci apparaît en général quand il y a une grande concentration en globuline. Nous n'en avons observé qu'un cas.

- réabsorption des fragments globuliniques dans les tubes rénaux avec risque d'altération de la fonction rénale

- combinaisons biochimiques et action inhibitrice, vis-vis de facteurs de la coagulation entraînant un syndrome hémorragique, vis-à-vis des lipoprotéines avec hyperlipémie et lésions xanthomateuses; et surtout formation de dépôts amyloïdes dans les viscères.

Nous allons étudier si l'importance du pic de la protéine myélomateuse joue un rôle dans le pronostic. Pour notre ensemble de malades :

- le taux de la fraction anormale est inférieure à 40 g/l dans 16 cas ayant un recul suffisant (+ 4 cas), la médiane de survie est de 30 mois.

- le taux de la fraction anormale est compris entre 40 et 80 g/l dans 11 cas ayant un recul suffisant (+ 2cas). La médiane est de 10 mois.

- le taux de fraction anormale dépasse 80 g/l dans 2 cas : il est de 92 et 142 g avec respectivement une durée d'évolution de 3 à 6 mois.

La différence des survies observée à 1 an entre les sujets dont le taux de paraprotéine est inférieur ou supérieur à 40 g/l n'est pas significative par la méthode du X_2.

En 1973, HANSEN et VIDEBAEK (46) d'une étude portant sur 71 cas concluent également que la quantité de globuline myélomateuse n'influence pas le pronostic.

A l'encontre de cette opinion vient la constatation que l'évolution clinique des myélomes hypo ou non excrétant est beaucoup moins sévère que celle de la forme habituelle (les myélomes hypo ou non excrétant sont des myélomes sans immunoglobuline pathologique décelable dans le sérum; ni dans les urines concentrées, par électrophorèse et immunoélectrophorèse, seule l'immunofluorescence directe des plasmocytes médullaires révèle la présence intra cellulaire de l'immunoglobuline monoclonale; pour des raisons inconnues, celle-ci ne serait pas excrétée, ou elle serait rapidement dégradée). CABANEL (19) souligne la longue survie de tels cas de myélome : plus de 5 ans pour 2 observations; plus de 8 ans pour une observation, survie de 9 et 10 ans pour deux autres cas. L'insuffisance rénale semble rare et aucune amylose viscérale n'est signalée. Il pourrait donc exister un parallélisme entre la survie et l'importance de la dysglobulinémie. Cependant le pronostic des myélomes hypo ou non excrétant paraît controversé : parmi 8 cas suivis par HOBBS (48) 6 sont morts dans les 6 mois suivant le diagnostic malgré le traitement.

Dans cette discussion pronostique, nous aborderons un autre aspect : l'évolution sous traitement du taux de la fraction anormale. Alors que la réduction progressive de ce taux est retenue comme un critère d'efficacité thérapeutique donc de meilleur

pronostic, une disparition ou une chute rapide et importante de l'immunoglobuline monoclonale est considérée comme un élément péjoratif par nombre d'auteurs. Nous reviendrons sur ce point dans le chapitre consacré à la réponse thérapeutique.

Malgré les éléments contradictoires cités, nous sommes néanmoins portés à penser qu'un taux élevé de fraction anormale constitue un facteur de mauvais pronostic, sans que cela soit formel.

6 - TYPE DE L'IMMUNOGLOBULINE ANORMALE

Les globulines du myélome, dont nous avons vu les migrations électrophorétiques diverses, appartiennent toujours aux gamma globulines ainsi que le met en évidence l'immunoélectrophorèse.

Les types d'immunoglobulines rencontrés au cours du myélome sont :

- dans 70 % environ des cas des IgG
- dans environ 30 % des cas des IgA
- exceptionnellement il s'agit d'une IgD; le premier cas a été décrit en 1965
- enfin il existe d'authentiques myélomes sécrétant une IgM moins de 1 % des cas (cf. 100).

Toutes les immunoglobulines comportent deux chaînes légères et deux chaînes lourdes. Les chaînes lourdes portent la spécificité du groupe de l'immunoglobuline : chaîne alpha pour les IgA, gamma pour les IgG, mu pour les IgM et delta pour les IgD. Les chaînes légères sont identiques pour tous les types, sous deux formes allèles kappa et lambda. Les plasmocytes du myélome produisent un excès de chaînes légères par rapport aux chaînes lourdes, et ceci de façon plus importante que normalement. Cet excès de chaînes légères constitue la protéine des Bence Jones que l'on peut trouver dans le sang ou les urines du malade (environ 40 % des cas).

a) - Chaines lourdes

Le pronostic est-il influencé par le type antigénique des chaînes lourdes ?

Dans notre série, la médiane de survie est plus longue pour les IgA myélomes que pour les IgG myélomes : 24 mois pour 6 cas d'IgA myélomes avec recul suffisant (+ 4 cas) contre 14 mois pour 24 cas d'IgG myélomes avec recul suffisant (+ 6 cas). Mais nous ne pouvons en tirer un argument statistique rigoureux, étant donné le trop faible affectif d'IgA myélomes.

La valeur pronostique des formes immunologiques du myélome a été fréquemment étudiée dans la littérature. Avant l'ére du Melphalan; DRIVSHOLM (34) a pu constater que le pronostic des myélomes à IgA globuline était plus sévère. C'est surtout comme facteur pouvant influencer la réponse thérapeutique que le type antigénique des chaînes lourdes a été envisagé. NORIN en 1964 (80), DRIVSHOLM et VIDEBAECK en 1966 (35) MESHAKA en 1967 (71) ont obtenu de moins bons résultats avec les myélomes à IgG qu'avec les myélomes à IgA. Ces données n'ont été confirmées ni par CARBONE (24) ni par CAGGIANO (20) ni par RIVERS (94) ni par ALEXANIAN (2). DRYLL (36) n'a également constaté aucune différence dans les réponses thérapeutiques selon le type immunologique de myélome. Par contre pour SAPORTA et DELBARRE (102), les formes les plus favorables se recrutent parmi les IgG myélomes dont la survie moyenne est de 49 mois contre seulement 36,4 mois pour les myélomes à IgA, mais l'effectif des IgA myélomes est trop faible pour être représentatif. HANSEN et VIDEBAECK (46) trouvent aussi une meilleure survie chez les IgG myélomes, 37 mois contre 15 mois dans une série plus importante regroupant 52 cas d'IgG myélomes et 13 cas d'IgA myélomes.

Devant de telles divergences, on ne peut donc pas retenir que le type immunologique de la paraprotéine soit à l'origine d'une différence de réponse au traitement.

b) - Chaines légères

En ce qui concerne les chaînes légères, plusieurs auteurs ont pu constater que les myélomes à chaînes légères kappa répondent mieux au traitement. Nous n'avons personnellement pas observé ce fait : la médiane de survie se situe à 25 mois pour nos 7 myélomes à chaîne lambda contre 12 mois pour nos 15 cas de myélomes à chaîne kappa.

Nous nous garderons de tirer des conclusions de cette statistique trop réduite notamment pour les cas de myélome à chaîne lambda. Nous nous reporterons aux données de la littérature.

En 1965,BERGSAGEL (11) a pu écrire que le myélome à chaîne lambda ne réagissait pas au Melphalan. Alors que en 1967 ni MESHAKA(71) ni CARBONE (24) ne confirment ces résultats, de nouveau en 1969, HOBBS (48) et ALEXANIAN (2) soulignent cette différence de sensibilité du traitement. Les myélomes avec production isolée de chaînes légères lambda ont le plus faible pourcentage de réponse (1 sur 19). Cependant les auteurs mettent l'accent sur la forte proportion d'insuffisance rénale dans ces formes (58%), en sorte que le pronostic ne pourrait être affecté que par le biais de l'atteinte rénale consécutive à la protéine thermosoluble. En 1971, GALTON (40) constate aussi cette relation entre chaîne lambda et insuffisance rénale; les myélomes à chaîne lambda secréteraient plus souvent des chaînes courtes libres et détermineraient ainsi plus souvent des insuffisances rénales de mauvais pronostic.

En dernière analyse, le pronostic paraît davantage lié au retentissement rénal de la protéine thermosoluble qu'au type des chaînes légères. Nous reviendrons par la suite sur l'importance de ce facteur pronostique.

7 - PROTEINURIE DE BENCE JONES

La recherche dans les urines de chaînes légères est un temps essentiel de l'exploration du myélome. Cette protéinurie, dite de Bence Jones, n'est cependant pas spécifique de la maladie de Kahler. On peut la rencontrer au cours de la maladie de Waldenström,des plasmocytoses cancéreuses,de la cirrhose, d'affections inflammatoires chroniques.

Sa recherche a été effectuée chez la plupart de nos malades par mise en évidence du caractère de thermosolubilité. Mais ce caractère décrit au siècle dernier par Bence Jones (précipitation entre 45 et 60°,dissolution à ébullition) est inconstant (20 à 40 % des cas); en effet le taux de précipitation de ces protéines est fonction notamment du pH urinaire, de la concentration urinaire des protéines (DRIVSHOLM

estime que les PBJ sont décelables à partir de 1,2 g/l dans les urines), de l'osmolarité et de la composition ionique. Il faut donc recourir à l'électrophorèse urinaire pour séparer la PBJ d'une banale albuminurie; celle-ci n'a été effectuée que dans de rares cas de notre série, ce qui explique notre petit nombre de myélome avec PBJ urinaire. Quand on fait appel aux techniques immunochimiques, la fréquence avec laquelle des chaînes légères sont décelées dans les urines s'accroît considérablement (LINDSTROM les trouvent dans 92 % des cas).

Dans notre série, la recherche d'une protéinurie a été positive dans 65 % des cas au moment du diagnostic, ce qui s'inscrit dans la marge habituelle (60 à 90 % selon que l'on se place au début ou au cours d'évolution). Cette protéinurie était minime ($<$ 2 g/24 h) le plus souvent (14 cas), modérée (de 2 à 10 g/24 h) dans 5 cas massive ($>$ 10 g/24 h) dans 3 cas. Il n'apparaît aucune relation nette entre la quantité de protéines totales urinaires et la présence d'une PBJ; si dans les cas de protéinurie massive elle existait toujours, il est deux cas où une PBJ est détectée alors que la protéinurie n'existe qu'à l'état de traces.

Quelle valeur pronostique est-on en droit d'attribuer à la protéinurie de Bence Jones au cours du myélome ?

Dans notre statistique, les espérances de vie semblent assez comparables qu'il existe ou non une protéinurie de Bence Jones. Mais nous n'avons révélé la présence d'une PBJ que chez 9 sujets :

- la médiane de survie se situe à 11;5 mois
- la moyenne à 15,5 mois.

Pour les 23 sujets chez lesquels nous n'avons trouvé qu'une protéinurie banale ou l'absence de protéines dans les urines :

- la médiane se situe à 11 mois;
- la moyenne à 21 mois.

D'après les différentes publications, il apparaît cependant que la présence d'une quantité importante de PBJ dans les urines assombrit le pronostic. SAPORTA

(102) sans tenir compte de l'atteinte rénale ni du traitement, trouve une survie moyenne de 29,4 mois chez les sujets excrétant une PBJ et de 43,6 mois chez les autres. ALEXANIAN (2) remarquait le pronostic sévère des cas de PBJ isolée de type lambda et mentionnait la fréquence particulière des insuffisances rénales associées. VELEZ-GARCIA (112) souligne également la gravité de formes avec PBJ isolée, puisque la majorité de ses malades chez qui la PBJ était la seule anomalie protéique détectée dans le sang ou les urines ("maladie des chaînes légères") est décédée dans les 3 mois suivant le début du traitement.

C'est en fait par l'intermédiaire de l'atteinte rénale qu'elle détermine, que la PBJ constitue un facteur péjoratif. La corrélation qui existe souvent entre Protéine de Bence Jones et taux d'urée semble le montrer.

Dans notre statistique, chez 8 malades présentant une protéine de Bence Jones 3 soit 37,5 % avaient une urée sanguine supérieure à 0,60; chez 23 malades sans PBJ 6 soit 26 %. La relation si elle existe entre Protéine de Bence Jones et taux d'urée sanguine n'est pas ici démontrée.

8 - FONCTION RENALE

Nous avons déjà entrevu, avec l'étude de la protéine de Bence Jones l'importance pronostique liée à la fonction rénale : nous allons préciser cette notion .

Les manifestations rénales du myélome sont diverses et d'inégale fréquence :

- certaines manifestations sont rares : insuffisance rénale aiguë,ou exceptionnelles : syndrome néphrotique, syndrome tubulaire,

- l'insuffisance rénale chronique, elle, est fréquente (50 à 60 % des cas). Au moment du diagnostic, l'urée sanguine est augmentée dans 20 à 40 % des cas personnellement nous avons constaté cette élévation chez 25 % de nos malades. En général on n'observe ni oedème, ni hypertension artérielle. Il est à signaler que pour une de nos malades, l'existence d'un syndrome oedémateux a été révélatrice de l'affection.

L'évolution de l'insuffisance rénale est variable et imprévisible. Souvent la néphropathie subit une évolution chronique, se prolongeant des années. Parfois elle revêt l'aspect d'une néphropathie maligne subaiguë, évoluant vers la mort en quelques mois.

Dans le déterminisme des lésions rénales, peuvent se conjuguer les effets de facteurs multiples. Nous avons déjà signalé le rôle des chaînes légères, qui sont réabsorbées, ou qui précipitent dans la lumière des tubes. Peuvent intervenir également le ralentissement du courant circulatoire, la plasmocytose locale, parfois une hypercalcémie, plus rarement une amylose.

Dans notre étude personnelle, pour apprécier la qualité de la fonction rénale, nous devons nous contenter de l'analyse de l'azotémie. Les tests plus précis (créatininémie, cléarance de la créatinine) n'ont pas été effectués systématiquement lors du bilan initial, aussi manquons nous de données pour une analyse statistique.

- pour le groupe de malades dont l'urée est inférieure à 0,40 g/l, comprenant 12 cas avec un recul suffisant (+ 5 cas) : la médiane se situe à 24 mois; la survie moyenne des 11 sujets décédés est de 24,5 mois;

- pour le groupe de malades dont le taux d'urée est compris entre 0,40 et 0,80 g/l comprenant 14 cas avec un recul suffisant (+ 4 cas), la médiane se situe à 11 mois; la survie moyenne des 13 sujets décédés est de 21,5 mois.

- pour les 4 malades dont le taux d'urée dépasse 0,80 g/l; la médiane est de 3 mois, la survie moyenne de 6,8 mois.

Le calcul statistique par le test du X_2 concernant la différence de survie à 14 et à 18 mois entre les sujets ayant un taux d'urée inférieur ou supérieur à 0,60 g/l n'est significatif qu'avec un pourcentage d'erreur élevé, atteignant presque 20 %. Malgré cela, nous retiendrons l'azotémie comme élément d'orientation pour le pronostic. Pour donner poids à cette opinion nous rapporterons des statistiques, similaires à la nôtre, publiées dans la littérature.

Le Médical Research Council anglais fait état d'une étude dans laquelle la médiane de survie est de 33 mois lorsque l'urée sanguine est inférieure à 0,40 g/l, de 20 mois lorsque l'urée est comprise entre 0,40 et 0,80, enfin de 2 mois seulement

lorsque l'urée est supérieure à 0,80. Dans une statistique plus restreinte de 45 cas SAPORTA (102) observe une survie moyenne de 33,4 mois quand il existe une insuffisance rénale, et de 41,9 mois en l'absence d'atteinte rénale. CLAUVEL (29) et VELEZ-GARCIA (112) considèrent aussi qu'il faut tenir compte du chiffre de l'azotémie dans l'évaluation du pronostic. Seul DRIVSHOLM ne trouve aucune différence significative entre la durée de survie des urémiques et des malades sans insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale s'avère être une cause importante de décès chez les myélomateux (43 % des décès pour ALLEN). Dans notre ensemble de malades, 25 % sont morts des suites d'une insuffisance rénale. Pour MILNE, 70 % des malades avec insuffisance rénale meurent dans les 2 ans qui suivent sa constatation. Mais une insuffisance rénale discrète (urée $<$ 1 g) peut être bien tolérée et ne pas s'aggraver.

Le degré d'atteinte rénale est donc un élément capital à apprécier pour le pronostic. Elément de gravité en soi; l'insuffisance rénale l'est aussi sur le plan de la thérapeutique, par le fait qu'elle impose une réduction de la posologie.

9 - PROTIDES TOTAUX ET ALBUMINE SERIQUE

a) - Protides totaux

La sécrétion par les plasmocytes de globulines en excès est à l'origine d'une hyperprotidémie, fréquemment rencontrée au cours du myélome (60 à 80 % des cas). Mais le chiffre de la protidémie est normal ou même abaissé dans 20 à 30 % des cas. Cet abaissement peut être dû à un déficit en gamma globulines normales qui peut confiner à l'agammaglobulinémie. Nous reviendrons sur les conséquences de ce fait dans le chapitre suivant.

FAUVERT et MALLARME (38) dans une étude basée sur 85 cas, trouvent les chiffres suivants : protidémie $>$ 100 g/l dans 44 % des cas, entre 100 et 80 g dans 28 % des cas; soit dans 72 % des cas une protidémie supérieure à la normale et dans 28 % des cas une protidémie normale ou abaissée.

Notre statistique personnelle comprend :

- 13 cas de protidémie <80 g/l (dont 5 avec hypoprotidémie) soit 33,3 %
- 17 cas de protidémie comprise entre 80 et 100 g/l, soit 43,6 %
- 9 cas de protidémie supérieure à 100 g/l soit 23 %

Il existe donc une hyperprotidémie dans 66,6 % des cas.

La présence dans le plasma d'une grande quantité de globulines a pour conséquence une augmentation de la viscosité sanguine (toutefois moins nette que dans les hypermacroglobulinémies). Cette hyperviscosité entraîne un ralentissement circulatoire, encore accentué par une tendance à l'agglutination en rouleau des hématies, responsable de l'accélération de la vitesse de sédimentation. Le syndrome d'hyperviscosité peut se manifester :

- par des troubles hémorragiques
- par une rétinopathie avec diminution de l'acuité visuelle
- par des troubles neurologiques : neuropathies ischémiques périphériques, voire une complication majeure : le coma dysprotéinémique,
- par des thromboses vasculaires

Enfin la présence d'une cryoglobuline, favorisée par une hyperglobulinémie intense, peut donner lieu à un syndrome de Raynaud.

Nous n'avons rencontré pour notre part chez nos malades présentant une forte hyperprotidémie aucunes manifestations majeures du syndrome d'hyperviscosité, telles qu'elles puissent mettre en jeu le pronostic vital. Des épisodes répétés d'épistaxis en l'absence d'anomalies de l'hémostase dûment constatées ont seuls été observés. Par ailleurs chez une malade, a été mise en évidence une cryoglobuline, sans traduction sur le plan clinique. Nous avons eu recours à des plasmaphérèses répétées dans 4 cas afin d'éviter les complications de l'hyperviscosité sanguine. Un malade en particulier a bénéficié de ce type de traitement et ce, durant plus de 7 ans; ce malade est décédé 10 ans 1/2 après la découverte de l'affection. C'est la survie la plus longue que nous ayons observée jusqu'à présent.

L'étude de la survie de nos malades en fonction de la protidémie ne permet pas de mettre en évidence de parallélisme net entre ces deux éléments : lorsque la protidémie est inférieure à 80 g/l ou comprise entre 80 et 100 g, la médiane de survie est la même (14 mois); la survie moyenne est paradoxalement plus importante dans le second groupe (28,4 contre 20,2 mois). Par contre pour 7 cas, d'observation suffisamment longue, ayant une protidémie supérieure à 100 g/l, la durée de survie s'abaisse de façon notable : médiane à 5 mois, moyenne de 6,8 mois.

b) - Albumine sérique

A côté du taux des protides totaux sériques, la détermination de la sérum albumine semble présenter un certain intérêt dans l'appréciation du pronostic. En effet dans notre série nous avons observé une médiane de survie réduite de moitié chez les sujets présentant une hypoalbuminémie :

- la médiane se situe à 9 mois pour 13 sujets dont l'albuminémie est inférieure à 35 g/l
- elle est de 18 mois pour 13 sujets dont l'albuminémie est supérieure ou égale à 35 g/l

Cependant le calcul du X_2 ne montre pas de différence significative entre les survies à 1 et 2 ans des deux groupes. De plus les survies moyennes ne sont pas significativement différentes (respectivement 20,5 et 22,5 mois).

Si donc l'hypoalbuminémie constatée initialement a selon certains (PETO, 1971) une influence péjorative, nous tiendrons cet argument pronostique comme incertain pour notre part.

Par contre, les variations du taux de l'albumine sérique sous l'influence du traitement, peut constituer un critère utile d'efficacité thérapeutique. Elles sont habituellement parallèles à la diminution du pic de la globuline myélomateuse. MESHAKA (71) a observé une nette corrélation entre la remontée de l'albumine et la diminution de la paraprotéine sous traitement. Les rares exceptions à cette règle

concernaient des malades ayant peu survécu, ce qui confirme la gravité d'une hypo-albuminémie persistante.

10 - IMMUNOGLOBULINES NORMALES

La sécrétion de la globuline myélomateuse s'accompagne d'une insuffisance de synthèse des immunoglobulines normales. Le mécanisme en est mal connu. Pour YAKULIS (120) la diminution du taux des immunoglobulines normales n'est pas seulement dûe à l'effet aplasiant de la tumeur sur la moelle; selon lui, les structures de surface des lymphocytes perdraient leur caractère polyclonal pour prendre la spécificité de la globuline myélomateuse.

a) - Les infections

L'hypogammaglobulinémie tient sous sa dépendance la grande sensibilité aux infections de ces malades. Les infections urinaires (en particulier à colibacilles) sont très fréquentes, elles peuvent être responsables de néphrites ascendantes. Les complications pleuro-pulmonaire, en particulier pneumopathies infectieuses aiguës, sont habituelles ; elles peuvent émailler l'évolution, ou constituer une complication terminale hâtant la mort. Des cas de tuberculose pulmonaire ont été décrits au cours de lamaladie de Kahler. Nous en avons observé un cas, survenu après plus de 10 ans d'évolution de la maladie.

L'étude de nos dossiers montre que, au moment du diagnostic ou dans les semaines précédentes, il existe :

- une infection urinaire dans 9 cas (dont 2 cas avec infection pulmonaire concomitante)

- une infection respiratoire dans 16 cas.

Sur un ensemble de 39 cas pour lesquels le contexte clinique est connu avec précision. L'évolution semble, de façon paradoxale, plus favorable chez les sujets ayant présenté une complication infectieuse initialement : médiane à 16 mois, moyenne à 31,5 mois contre respectivement 11 et 21 mois.

Si les complications infectieuses peuvent grever le pronostic, à la longue du fait de leur répétition, ou en fin d'évolution lors d'un accident particulièrement sévère, leur survenue au début de la maladie ne peut pas être retenue comme un élément défavorable pour l'évolution ultérieure.

Nous n'avons pas pu étudier les relations existant entre le taux des immunoglobulines normales et la durée de survie car leurs dosages précis n'ont pas été effectués assez souvent.

b) - Myélome et cancer associés

Un autre problème doit être envisagé ici, en relation avec le déficit immunitaire; il s'agit de l'association myélome-cancer. Certains auteurs ont signalé la fréquence des cancers chez les myélomateux (19 % dans une étude d'OSSERMANN portant sur 57 malades), mais on sait que des réactions plasmocytaires avec paraprotéines peuvent exister au cours des cancers; c'est pourquoi il faut exiger des critères rigoureux avant de poser le diagnostic de myélome.

Dans l'ensemble de nos cas, nous avons observé 4 cancers associés : un séminome, un épithélioma prostatique, un cancer bronchique et un adénocarcinome sigmoïdien.

Abordant ce sujet, nous sommes amenés à reconsidérer le problème du déficit immunitaire. Jusqu'à présent nous avions fait de l'hypogammaglobulinémie la conséquence directe d'une déviation métabolique au profit de la globuline myélomateuse incompétente. On peut se demander, en fait, si elle n'a pas un rôle dans la prolifération plasmocytaire, de même qu'elle semble être un des éléments prédisposant au développement d'un cancer.

11 - CALCEMIE

Le taux du calcium sanguin est classiquement élevé au cours du myélome, avec une fréquence variant de 30 à 50 % des cas de la littérature.

Deux faits primordiaux interviennent dans les perturbations du métabolisme phosphocalcique :

- la résorption osseuse au contact des foyers plasmocytaires qui libère calcium et phosphore,

- l'état rénal : le rein permettant l'élimination des sels minéraux détachés de l'os par ostéolyse.

Les relations entre fonction rénale et calcémie calciurie sont bien illustrées par l'étude de RYCKEWAERT (98) fondée sur 44 cas de myélome :

- l'hypercalcémie existe dans 32 % des cas, l'hypercalciurie dans 42 % des cas,

- l'hypercalcémie s'observe à peu près exclusivement dans les myélomes avec insuffisance rénale (sur 14 hypercalcémies 13 ont une insuffisance rénale).

- dans les myélomes sans insuffisance rénale au contraire l'hypercalcémie est exceptionnelle (1 fois sur 13) et l'hypercalciurie est fréquente (7 fois sur 13).

Les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence de liaison entre calcémie calciurie d'une part, et d'autre part la gravité et l'étendue des lésions osseuses.

L'hypercalcémie résultant principalement de ces deux facteurs de gravité que sont l'activité intense du processus myélomateux et l'altération de la fonction rénale, il paraît justiciable de vouloir lui attribuer une valeur péjorative.

Et en effet dans notre statistique, nous obtenons une médiane de survie à 12,5 mois pour 15 cas avec calcémie inférieure à 105 mg/l contre 5 mois pour 6 cas avec calcémie supérieure à 105 mg/l. Cependant les survies moyennes sont semblables (20 mois).

Nous noterons que nos cas d'hypercalcémie se recrutent à parties égales chez les insuffisants rénaux et chez les sujets ayant conservé l'intégrité de la fonction rénale.

Nous n'avons pas pu étudier les relations existant entre la calciurie, la fonction rénale et l'évolutivité de la maladie, car nous manquons de données pour cela.

On peut schématiser comme suit, la valeur sémiologique des variations de la calcémie et de la calciurie :

- Calcémie et calsiurie normales

Quand il existe une insuffisance rénale, la calciurie normale représente en fait une hypercalciurie relativement à l'état de la fonction rénale, ce qui évoque une ostéolyse accrue.

En l'absence d'insuffisance rénale, on peut penser que le processus myélomateux est en quiescence; cependant RYCKEWAERT (98) a constaté, au cours de plusieurs bilans, qu'une normocalciurie pouvait aller de paire avec une hyper résorption osseuse accompagnée d'une hyper excrétion du calcium endogène, et une hypo absorption calcique au niveau intestinal.

- Calcémie normale et calciurie élevée

Il est exceptionnel de constater, dans ce groupe, d'insuffisance rénale. Il existe une hyper résorption osseuse due au processus myélomateux.

- Calcémie élevée et calciurie variable

Il existe une insuffisance rénale impottante et une ostéolyse accrue.

- Calcémie normale ou basse et calciurie diminuée

L'insuffisance rénale est importante. La destruction osseuse né l'est pas.

Parfois il peut être difficile de déterminer l'ordre de liaison entre l'insuffisance rénale et l'hypercalcémie. Cette dernière peut en effet entraîner par elle même néphrocalcinose et insuffisance rénale. RICKEWAERT, pour avoir observé plusieurs fois l'ascension de la calcémie secondairement à l'installation de l'insuffisance rénale, estime que la responsabilité de l'insuffisance rénale dans la constitution de l'hypercalcémie est le fait principal.

Ay total, nous pensons que calcémie et calciurie sont des éléments du bilan à ne pas négliger car ils témoignent de l'activité de la maladie myélomateuse; leurs taux doivent naturellement être inter prétés en fonction du contexte rénal.

12 - PLASMOCYTOSE

a) - Aspect quantitatif

La mise en évidence d'une prolifération plasmocytaire médullaire est un élément essentiel du diagnostic. Habituellement, le taux des plasmocytes normaux ou pathologiques est suffisamment élevé pour ne pas faire errer le diagnostic. Mais il peut varier de 10 à 98 % sur l'ensemble des cellules. Le prélèvement de moëlle peut porter en dehors d'un îlot de prolifération plasmocytaire, les plasmocytes seront donc peu nombreux, voire absents. Il faudra alors pratiquer un nouvel examen en un point différent. On recourra souvent d'emblée à la biopsie osseuse qui permet une étude histologique et la découverte d'amas plasmocytaires pathologiques, inaperçus à la simple ponction.

Dans notre série, en ce qui concerne l'importance quantitative de la plasmocytose, nous n'avons pas observé de différence significative statistiquement entre les sujets présentant une plasmocytose médullaire $\leqslant 20$ % et > 20 % : la médiane étant à 18 mois pour les premiers contre 14 mois pour les seconds, la survie moyenne étant de 27,6 mois pour les premiers contre 19,5 mois pour les seconds.

b) - Aspect qualitatif

Quant à l'aspect qualitatif, dans tous nos cas de myélome, l'étude cytologique de la moëlle a mis en évidence l'existence de plasmocytes jeunes ou dysmorphiques. Nous n'avons pas pu étudier avec précision si l'importance des atypies et le degré de maturation jouaient un rôle pronostique, ainsi que certains auteurs le mentionnent.

Les anomalies qualitatives rencontrées dans la prolifération plasmocytaire peuvent concerner :

- le degré de maturation (éléments jeunes, plasmoblastes, proplasmocytes),
- le cytoplasme (inclusions, cytoplasme flammé)
- le noyau (mitoses atypiques) plus rarement.

Selon SAIGOT (101) il est habituel d'observer chez un malade donné un seul et même type d'anomalie cellulaire tout au long de l'évolution.

Des corrélations cytologiques et immunoélectrophorétiques ont été décrites par certains (MOREL et GENTILHOMME -75).

Du point de vue pronostique, MALLARME et ORCEL (64) pensent que les formes à cytologie plasmocytaire adulte ont une évolution plus longue que celles avec proplasmoblastoses. Les caractères cytologiques péjoratifs représentés par jeunesse et atypies cellulaires se retrouvent le plus souvent dans les myélomes avec envahissement extra médullaire (LUMB et DROSSOR).

PARMENTIER et AZAR (86) trouvent que les myélomes avec cellules peu différenciées ont une survie plus longue, et que, plus grande est la durée d'évolution, plus marquée est la tendance des cellules différenciées à évoluer vers des formes anaplasiques.

En pratique, il ne semble pas que l'importance de la plasmocytose, le degré de maturation ou l'importance et le nombre des atypies cellulaires constituent un facteur décisif du pronostic. En effet, d'une part le taux de plasmocytose peut présenter d'un prélèvement à l'autre de grandes variations, et d'autre part, il existe de nombreux intermédiaires entre le plasmocyte en apparence normal et le plasmocyte très pathologique. SAPORTA exprimant la même opinion, rapporte en 1970, deux cas de myélome dont les plasmocytes étaient très anormaux, incapables d'excréter la paraprotéine dont l'évolution dépassa pourtant 2 ans.

13 - ANEMIE

L'anémie, à des degrés variables est habituelle dans l'évolution, mais pas toujours présente au début de la maladie. Elle peut être évocatrice quand elle s'associe à la formation de rouleaux érythrocytaires.

Dans notre série, le chiffre des globules rouges, au premier bilan, varie de 1.200.000 à 4.500.000 (hémoglobine de 6,5 à 15,3 g/l). On assiste à d'importantes fluctuations en cours d'évolution, et en particulier sous l'influence des traitements (transfusions, chimiothérapie : alkylants). Lors du premier bilan et avant toute thérapeutique, le chiffre de globules rouges est $\leqslant$ 2.500.000 chez 8 malades (+ 2 avec recul insuffisant), il est > 2.500.000 chez 23 malades (+ 5 avec recul insuffisant); dans le premier groupe la médiane se situe à 3 mois et la survie moyenne est de 11,6 mois contre respectivement 16 et 28,6 mois, dans le second. Ceci dénombre le caractère péjoratif de l'anémie.

Cette anémie est le plus souvent normochrome normocytaire, parfois discrètement hypochrome; nous avons rencontré quelques cas d'anémie macrocytaire, et un cas d'anémie à composante hémolytique. Enfin à une période avancée de la maladie; les aspects d'anémie aplasique ont été fréquents, ce qui est habituel, associés souvent à une thrombopénie et à une granulopénie.

Plusieurs facteurs entrent en jeu dans la genèse de l'anémie : il s'agit surtout d'une érythropoïèse réduite, du fait de l'envahissement médullaire par les plasmocytes étouffant la série érythroblastique. Parfois et accessoirement, il existe un manque de fer. L'existence d'une insuffisance rénale peut entrer en jeu. Dans certains cas intervient une participation hémolytique. De plus radiothérapie et chimiothérapie peuvent contribuer à aggraver l'anémie. Il ne faut pas négliger, par ailleurs, le rôle de l'hémodilution en relation avec le taux de protidémie, dans l'appréciation de l'anémie.

14 - THROMBOPENIE

Les plaquettes sont en général diminuées modérément au cours du myélome. Les baisses au dessous de 100 000 ne s'observent selon SNAPPER que dans 25 % des cas. Dans notre statistique une telle thrombopénie existe, en début d'évolution, dans 20,5 % des cas. La thrombopénie est une conséquence de l'aplasie médullaire (les plaquettes étant étouffées comme les globules rouges). Rarement intervient une hypertrophie splénique avec hypersplénisme; nous n'en avons observé aucun exemple.

L'existence d'une thrombopénie, témoin de l'envahissement plasmocytaire de la moëlle, est de mauvais pronostic : pour 7 cas de thrombopénie (plaquettes $< 100\ 000$) la médiane est à 3 mois et la survie moyenne de 3,6 mois, tandis que lorsque le chiffre de plaquettes est $> 100\ 000$ (21 cas avec recul suffisant) la médiane est à 16 mois et la moyenne de 20,5 mois.

Les thrombopénies extrêmes sont rares, ou elles sont terminales s'inscrivant dans un tableau de pancytopénie, ou elles sont induites par le traitement. Ces thrombopénies post thérapeutiques se réperent en général en quelques semaines après l'arrêt du traitement.

Par ailleurs, le déficit plaquettaire peut être un facteur péjoratif du fait de ses conséquences hémorragiques. Les manifestations hémorragiques auraient une importance clinique dans environ 20 % des cas. Elles sont ordinairement gingivales, nasales ou oculaires, et volontiers récidivantes;plus rarement surviennent des hémorragies internes ou viscérales.

Cependant, l'explication des hémorragies n'est pas univoque. L'hyperglobulinémie myélomateuse peut elle même, engendrer de telles manifestations. La paraprotéine aurait une action antithrombique soit en neutralisant l'action protéolytique de la thrombine, soit en s'opposant à la polymérisation des monomères de fibrine. Outre ce mécanisme directement lié à la paraprotéine, les anomalies du complexe prothrombique peuvent être attribuées dans certains cas à une infiltration plasmocytaire du foie ou à une amylose.

PIGUET (89) qui a étudié dans 35 cas de myélome les anomalies de l'hémostase constate des perturbations de l'hémostase primaire dans 96 % des cas, consistant plus souvent en anomalies de la fonction que du nombre des plaquettes. La coagulation (anomalies du complexe prothrombique) n'est troublée que dans 1/4 des cas.

Il est à signaler que les anomalies de l'hémostase constatées au cours de bilans systématiques de maladie de Kahler, ne sont pas nécessairement associées à une diathèse hémorragique.

Du point de vue pronostique, on peut retenir que les hémorragies sont rarement menaçantes par elles mêmes, mais que leur signification peut être péjorative lorsqu'elles s'associent à une thrombopénie, témoin d'un envahissement médullaire. La thrombopénie assombrit le pronostic, d'autant plus qu'elle limite l'emploi des thérapeutiques spécifiques. En fait le plus souvent les hémorragies ne dépendent pas d'un trouble de l'hémostase mais dérivent directement de la dysglobulinémie.

15 - SERIE BLANCHE

Le chiffre des globules blancs est ordinairement très variable, tantôt au dessus de la normale, tantôt nettement au dessous. Les variations dans le temps sont fréquentes. Dans notre étude, en début d'évolution, nous avons constaté le plus souvent un chiffre dans les limites de la normale; seulement quelques sujets présentaient une leucopénie discrète.

Une leucopénie peut avoir une incidence pronostique dans la mesure où elle gène l'utilisation des drogues à une posologie adéquate.

Les leucopénies profondes ne sont survenues, ce qui est habituel, qu'en fin d'évolution, s'intégrant dans le cadre d'une pancytopénie, et en général après l'usage des thérapeutiques (alkylants) dont on connaît la toxicité médullaire.

La présence de quelques plasmocytes dans le sang périphérique n'est pas exceptionnelle au cours du myélome de type habituel (10 % des cas). Nous l'avons observée pour quelques uns de nos malades. Cette constatation ne permet pas de définir un type morbide particulier (OLMER). Par contre en forte proportion (au moins 30 à 50 %-), cela se voit dans les maladies de Kahler à diffusion leucémique, dont l'évolution est rapidement mortelle. Nous n'en avons pas d'exemple personnel.

16 - L'AMYLOSE

L'amylose est une complication évolutive au cours du myélome retrouvée avec

une fréquence comprise entre 10 et 25 % des cas suivant les séries. Le diagnostic d'amylose associée à un myélome est particulièrement difficile du fait du peu d'affinité pour le rouge congo, et de la métachromasie faible des dépôts amyloïdes. De plus les localisations sont volontiers atypiques : langue, gencives,peau, articulations, coeur, nerfs, tube digestif dans son entier, plus rarement rein, foie et rate à la différence de l'amylose secondaire des suppurations chroniques.

Dans notre série de myélome, nous avons observé 2 cas d'amylose. La maladie myélomateuse évoluait depuis plus de 6 mois, quand le diagnostic de myélome avec amylose fut porté. Il existait des localisations médullaires et hépatiques dans les 2 cas, et dans l'un des 2 une localisation gingivale. Un des malades est décédé environ 1 mois après le diagnostic des suites d'hémorragies digestives; à l'autopsie on a découvert une amylose viscérale généralisée. Le second patient est décédé 18 mois après le diagnostic, dans un tableau de coma hépatique.

Chez nos 2 patients a été mise en évidence une protéinurie de Bence Jones. La substance amyloïde est considérée comme une combinaison entre chaînes légères et mucopolysaccharides issus de la substance fondamentale. GLENNER (1971-1972) a pu synthétiser par protéolyse les fibrilles de la substance amyloïde à partir de chaînes légères, essentiellement lambda d'immunoglobuline. De ce fait, l'amylose compliquerait toujours des myélomes avec P.B.J. Dans une statistique de 262 myélomes où OSSERMAN relève 21 cas d'amylose; tous présentent une protéine de Bence Jones.

Un autre fait biologique est particulier : alors qu'ordinairement le myélome s'accompagne d'hypolipidémie et d'hypocholestérolémie, il y a ici une élévation des lipides (jusqu'à 30 - 50 g et plus) portant sur les 3 fractions. Des manifestations cliniques sont possibles, à type de xanthomes cutanés, d'athérosclérose à évolution rapide. Dans l'un de nos cas, cette hyperlipidémie majeure existait (lipides totaux : 30 g, cholestérol 10 g, triglycérides 10 g). dans l'autre, elle était très modérée. Aucunes manifestations cliniques ne les accompagnaient.

Nous ne tirerons pas de conclusions particulières de notre observation personnelle, mais d'une façon générale nous sommes tentés de penser que, avec les traitements qui prolongent l'évolution des myélomes, l'amylose tend à avoir une incidence plus importante sur le pronostic de la maladie.

17 - LOCALISATIONS MYELOMATEUSES EXTRA MEDULLAIRES

En dehors de l'amylose et pouvant s'intriquer à elle, une atteinte polyviscérale peut être décrite au cours du myélome, liée à une infiltration plasmocytaire Ces localisations myélomateuses peuvent apparaître comme complication secondaire à l'atteinte osseuse, ou consister en des manifestations primitives extra squelettiques du myélome multiple. L'atteinte des organes est le plus souvent microscopique modifie parfois le volume de l'organe, quand elle est importante. Les principaux organes touchés sont: le foie, la rate, les ganglions, le rein. Nous ne reviendrons pas sur la fréquence des néphropathies myélomateuses, justifiée par des lésions très diverses dont l'infiltration plasmocytaire n'est qu'un des aspects.

a) Localisations hépatiques, splénique, ganglionnaire

. L'atteinte hépatique retiendra notre attention car nous en avons objectivée chez quelques uns de nos patients. Une hépatomégalie est notée assez souvent (20 à 45 % des cas, seulement 18 % dans notre série). L'étude fonctionnelle est en général peu troublée. La souffrance de la cellule hépatique, ne devient importante qu'en cas d'infiltration massive. Les réactions de floculation très positives ne signifient pas une atteinte hépatique inflammatoire, mais traduisent simplement la dysprotéinémie.

Parmi nos 8 sujets présentant une hépatomégalie, la ponction biopsie pratiquée dans 3 cas, a confirmé l'atteinte myélomateuse 2 fois (dont un cas avec amylose associée). Pour le 3e malade, on a découvert une amylose hépatique sans infiltration plasmocytaire.

Même lorsque le foie est normal cliniquement, son atteinte myélomateuse est fréquente, et précoce, ainsi que l'ont révélé les études histologiques (sur prélè-

vement de biopsie ou post mortem).A l'autopsie de 3 de nos malades, il existait une localisation hépatique en l'absence de manifestations cliniques.

Ainsi l'atteinte du foie par le processus myélomateux paraît un fait courant et précoce, mais objectivée dans certains cas seulement; elle ne semble pas modifier le pronostic.

L'atteinte splénique revêt des modalités assez semblables à celles de l'atteinte hépatique. La splénomégalie est un peu moins fréquente (15 - 30% des cas); dans notre statistique nous n'en avons que 2 cas, associés à une hépatomégalie. L'atteinte histologique est précoce alors que l'atteinte anatomique est tardive (en fin d'évolution 60 % des cas). Chez nos 3 malades présentant à l'examen nécropsique une infiltration plasmocytaire hépatique, il existait également une localisation splénique de la maladie sans traduction clinique.

Les localisations ganglionnaires sont rares. Il s'agit de microadénopathies banales dont la ponction révèle l'existence de cellules plasmocytaires. Parmi nos observations, des microadénopathies périphériques sont signalées une fois; dans un autre dossier on mentionne l'existence d'adénopathies médiastinales. Mais on n'a donné aucune preuve histologique de l'éventuelle nature plasmocytaire de ces adénopathies.

Sur 7 autopsies pratiquées, 3 ont permis la mise en évidence de localisations ganglionnaires myélomateuses.

b) - Autres localisations

Parmi les autres localisations possibles, on a signalé des localisations glandulaires frappant : ovaires, testicules, amygdales, pancréas, surrénales, parotides.

Les atteintes du tractus digestif avec diarrhée, constipation, hémorragies, sont très rares.

La peau peut être intéressée par l'infiltration myélomateuse sous forme de tumeurs cutanées à plasmocytes. A côté de lésions dues à un envahissement de proche

en proche à partir d'un foyer osseux sous jacent, il peut s'agir de plasmocytomes cutanés constituant des nodules de taille variable, rosâtres ou violacés, parfois ulcérés. Nous avons nous même noté des localisations cutanées chez 2 malades :

- dans le premier cas, elles sont apparues environ un mois avant le décès, sous forme de plasmocytomes siégeant au niveau du vertex, des avant-bras, et du thorax,

- le deuxième cas concerne la découverte à l'autopsie du sujet, de nodules sous cutanés multiples.

La survenue de telles manifestations traduisant une diffusion de la maladie; laisse prévoir une évolution mortelle à court terme.

Nous voudrions nous arrêter quelque peu, sur les localisations pulmonaires pour en avoir observé peut être 2 cas. Elles se traduisent cliniquement par des épisodes pulmonaires aigus ou subaigus récidivants à type de broncho alvéolites ou de pneumonies. Une infection se surajoute fréquemment, favorisée par la carence immunitaire. Les radiographies montrent l'existence d'opacités lobaires ou d'images parenchymateuses granitées associées à des adénopathies hilaires. Souvent ces localisations pulmonaires sont à point de départ costal. Dans 2 de nos dossiers est mentionnée l'existence d'opacités parenchymateuses pulmonaires découvertes dans les 2 derniers mois d'évolution et attribuées à une localisation myélomateuse, sans qu'on en ait de preuve formelle.

Autres localisations thoraciques, les manifestations pleurales spécifiques sont exceptionnelles; de même que les manifestations cardiaques directement imputables à la maladie de Kahler.

Eu égard au pronostic, une localisation pulmonaire au cours du myélome est un élément péjoratif, d'une part du fait de son retentissement fonctionnel chez des sujets avec un équilibre respiratoire souvent précaire (infections répétées, troubles de la ventilation dus aux localisations costales), d'autre part parce qu'elle semble apparaître à un stade évolué de la maladie.

Pour conclure en ce qui concerne la signification pronostique des localisations extra squelettiques du myélome, nous rappellerons l'importance pronostique revêtue par la diffusion des lésions. Nous l'avons déjà soulignée à propos de l'extension des lésions osseuses, observée dans les formes les plus courantes. L'existence de localisations viscérales traduisant une extension supplémentaire du processus myélomateux sera, de la même façon un facteur de mauvais pronostic. Précisons qu'il faut bien faire la distinction entre les localisations viscérales accompagnant un myélome multiple, et les plasmocytomes viscéraux solitaires d'évolution plus favorable. Certains auteurs (EDWARDS et ZAWADZKI) ont conclu de leurs observations que le pronostic est meilleur dans les cas de myélome avec envahissement extra médullaire. Pour expliquer ce fait apparemment paradoxal, on peut faire l'hypothèse suivante : les myélomes ayant une survie plus longue, donc de meilleur pronostic, donnent le temps de voir se développer des localisations extra-squelettiques.

oOo

V - MODALITES DE DECES

Malgré les progrès récents de la thérapeutique du myélome, nous y reviendrons cette affection n'en demeure pas moins constamment mortelle à plus ou moins longue échéance. L'étude des diverses modalités de décès va nous permettre de préciser la signification pronostique de certains éléments déjà vus.

Dans notre série de malades, les circonstances de décès ne nous sont connues que pour 23 sujets, nous avons relevé :

- 6 cas d'insuffisance rénale,
- 5 cas de pancytopénie par aplasie médullaire
- 4 cas de leucémie aiguë
- 2 cas de manifestations hémorragiques (digestive et méningée-)
- 1 cas de détresse respiratoire (volet costal)
- 1 cas de cachexie
- 1 cas d'hypercalcémie aiguë
- 1 cas de coma hépatique (amylose hépatique sans infiltration plasmocytaire)
- 2 cas de coma hyperthermique
- 1 cas de coma hémiplégique (attribué à un accident vasculaire cérébral).

Ainsi viennent en tête les complications sanguines et rénales.

1 - CAUSES RENALES

Pour ce qui est de l'atteinte rénale, il s'agissait d'insuffisance rénale progressive. Nous n'avons observé aucun cas d'anurie ni de syndrome néphrotique, d'ailleurs très rares. Nous avons déjà signalé le rôle pronostique indéniable de

l'état fonctionnel rénal. L'ensemble des auteurs paraît s'accorder sur ce point. Il faut souligner que l'évolution d'une insuffisance rénale est difficilement prévisible : certaines sont stables assez longtemps alors que d'autres s'aggravent très rapidement. Un bilan rénal normal initialement ne préjuge en rien de l'évolution ultérieure, aussi la surveillance de la fonction rénale s'impose tout au long de l'évolution. De nos 6 malades décédés dans un tableau d'insuffisance rénale terminale, 4 avaient une urée normale lors du premier bilan, ils ont décédés de 9 à 31 mois après. Les 2 autres sont décédés de 1 à 3 mois après le diagnostic de myélome et la constatation d'une insuffisance rénale modérée.

2 - CAUSES HEMATOLOGIQUES

Les manifestations hématologiques (pancytopénie et leucémie aiguë) terminales ont été fréquentes dans notre statistique. Elles nous amènent à considérer le rôle joué par les traitements dont on connaît la toxicité. Presque tous nos malades avaient reçu des doses non négligeables d'alkylants. Si une grande insuffisance médullaire avec pancytopénie marquant la fin d'un myélome peut dériver de l'envahissement médullaire malin, elle est aussi assez souvent la conséquence des thérapeutiques agressives. De même l'évolution vers une leucose aiguë peut être induite par le Melphalan. Ce problème ne peut être actuellement tranché de manière définitive, nous en discuterons plus loin.

3 - AUTRES CAUSES

Les complications infectieuses n'ont jamais été la cause directe de mort dans notre expérience mais souvent elles ont précipité l'évolution en décompensant un équilibre précaire.

Ainsi sur le plan rénal : pour deux malades décédés d'insuffisance rénale, la survenue d'une septicémie chez l'un, d'une diarrhée infectieuse chez l'autre semble avoir décompensé l'état rénal déjà très critique.

Sur le plan respiratoire : chez notre malade décédé de détresse respiratoire, nous n'avons pas la notion d'un facteur infectieux aggravant, associé à l'élément mécanique.

Sur le plan général : les infections souvent répétées, la fièvre concourent à accentuer l'état de cachexie terminal.

La cachexie, chez un sujet souvent grabataire est l'aboutissement fréquent du myélome. Pour nombre de nos malades, dont les circonstances de décès ne sont pas précisées, mais dont nous avons pu suivre l'altération progressive de l'état général, un tel tableau est très vraisemblable.

Il est d'autres modes évolutifs terminaux classiquement décrits que nous n'avons pas observés, nous citerons en particulier, l'exceptionnel coma dysglobulinémique et les accidents neurologiques par compression médullaire plus ou moins progressifs, parfois brutaux.

oOo

VI - THERAPEUTIQUE

Nous abordons un chapitre qui ne cesse de prendre de l'ampleur avec les publications de plus en plus nombreuses, faisant état des résultats obtenus avec divers protocoles thérapeutiques. Nous essaierons, nous mêmes de faire un bilan des réponses au traitement que nous avons observées, et étudierons dans quelle mesure elles conditionnent l'évolution ultérieure.

Jusque vers 1955,les possibilités de traitement des myélomes restent limitées: la radiothérapie calme les douleurs, mais elle n'améliore pas l'évolution globale.

En 1950, les auteurs russes, après avoir noté l'effet favorable de la sarcolysine, en viennent à utiliser l'isomère lévogyre : le Melphalan. Multipliant leurs essais thérapeutiques, ils obtiennent des résultats en progrès.

Avant la connaissance du Melphalan, est réalisée la synthèse de la cyclophosphamide. Elle est introduite en thérapeutique humaine dès 1958 se révélant d'une efficacité supérieure aux autres drogues cytotoxiques. Ces deux produits sont des moutardes azotées possédant le même radical actif "dichloréthylamine".

Nous envisagerons successivement les divers traitements dont nous disposons : thérapeutiques symptomatiques, puis alkylants (MELPHALAN, CYCLOPHOSPHAMIDE).

1 - TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

a) - Indications

Dans notre série, 7 malades ont été traités de façon symptomatique, ne pouvant bénéficier des agents alkylants. Ils illustrent bien, pour certains, les difficultés

de mise en route de la chimiothérapie.

- Dans 2 cas, une leucopénie majeure n'a pas permis l'usage des alkylants; la survie a été de 15 jours et de 3 mois à partir du diagnostic. L'existence d'une cytopénie initiale importante est un obstacle fréquemment rencontré; elle doit être corrigée au préalable par un traitement symptomatique.

- Chez 2 malades, on a découvert une amylose viscérale; ces personnes sont mortes respectivement 3 semaines et 18 mois après le diagnostic. On a récusé la chimiothérapie car elle se révèle inutile; voire dangereuse, dans ces cas.

- Une fois l'évolution s'est faite très rapidement vers l'aggravation; le décès est survenu en un mois; avant qu'on ait pu entreprendre d'autres traitements que symptomatiques.

- Enfin pour 2 sujets, le début de la maladie remonte à une période où le recours à la chimiothérapie n'était pas encore très répandu. Par la suite, la survenue d'une leucopénie pour l'un, d'une insuffisance rénale pour l'autre, avait fait rejeter l'usage de ces drogues. L'évolution du premier malade n'est pas connue au delà de 10 mois; la survie du second a été de 24 mois par rapport au diagnostic.

En fait, l'existence d'une insuffisance rénale ne constitue pas une contre indication, mais impose simplement une réduction des doses, proportionnellement à l'intensité de l'atteinte rénale (si elle est modérée, on emploie la moitié des doses usuelles; si elle est sévère, on ne dépasse pas le quart de la dose habituelle).

b) - Types de traitement :

Les traitements symptomatiques auxquels nous avons eu recours sont les transfusions, les antibiotiques, les corticoïdes à faibles doses, les anabolisants les antalgiques banaux.

Nous allons passer en revue les divers traitements utilisables.

- les transfusions de culots globulaires se révèlent indispensables en cas d'anémie sévère. Des apports de plaquettes sont parfois nécessaires.

- les antibiotiques doivent être utilisés largement même devant les infections banales, étant donné la grande sensibilité de ces malades. En cas d'infections répétées; des injections de gammaglobulines peuvent être utilisées chaque semaine à forte dose; mais l'efficacité de ce traitement préventif est discutable.

- les corticoïdes, à doses modérées, n'ont pas d'action propre sur la maladie myélomateuse, mais ils se montrent utiles, pour améliorer l'état général, pour lutter contre une tendance hémorragique, et pour soulager partiellement les douleurs (bien qu'ils favorisent l'ostéoporose). Nous reviendrons par la suite sur l'utilisation de fortes doses de corticoïdes préconisée par certains auteurs.

- les anabolisants de synthèse et les androgènes à fortes doses et de façon prolongée, peuvent avoir une efficacité sur l'anémie. Ils ont parfois un effet intéressant sur l'ostéoporose et un rôle adjuvant dans la sédation des douleurs.

Certaines manifestations osseuses peuvent exiger l'utilisation de traitements particuliers : radiothérapie palliative, mesures orthopédiques s'avèrent nécessaires devant les localisations particulièrement douloureuses, des fractures ou des menaces de compression médullaire.

L'hypercalcémie, fréquemment rencontrée, peut être combattue par les corticoïdes et le phosphore (2 g/j). Devant les fortes hypercalcémies avec retentissement clinique, on s'adressera au Lasilix intra veineux à doses élevées.

Enfin, en cas de syndrome d'hyperviscosité, des plasmaphérèses (qui consistent à soustraire une quantité importante de globulines plasmatiques et à réinjecter au malade ses propres globules-) seront effectuées autant de fois qu'il est nécessaire.

c) - Résultats

Il ne nous est pas permis de comparer les évolutions des sujets ayant et n'ayant pas reçu d'alkylants,sans tenir compte du fait que les malades traités uniquement de façon symptomatique sont ceux pour lesquels existait une contre indication à la chimiothérapie, ou qui ont eu une évolution trop brève, donc de pronostic péjoratif. La survie moyenne est de 7,8 mois sans chimiothérapie et de 18 mois

avec Melphalan ou Endoxan. De nombreuses statistiques publiées depuis 1968, ont bien démontré l'efficacité de ces traitements, nous le verrons par la suite.

2 - CHIMIOTHERAPIE

Deux drogues essentiellement, ont fait la preuve de leur efficacité, la cyclophosphamide et le Melphalan. Il est à remarquer que ce dernier est plus largement utilisé, en particulier en France. Dans notre série, 29 malades ont reçu du Melphalan et seulement 6 malades de la cyclophosphamide.

a) - Modalités thérapeutiques

- Délai d'institution

La précocité du diagnostic et de la mise en route du traitement représente pour certains auteurs (ALEXANIAN et BERGSAGEL (1) un facteur susceptible d'améliorer la réponse thérapeutique. Par contre, SAPORTA (102) ne trouve pas de différence significative entre les espérances de vie des sujets traités moins de 6 mois et plus de 1 an après le début clinique de la maladie.

Pour notre part, nous avons comparé les réponses chez nos malades traités avant et après 3 mois par rapport aux premiers signes : on obtient respectivement 9 réponses sur 12, et 10 sur 11 avec le Melphalan, 10 sur 15 et 12 sur 13 pour l'ensemble des malades traités par Melphalan ou Cyclophosphamide. L'efficacité du traitement n'apparaît donc pas ici influencée par ce facteur.

- Type de posologie

Pourle Melphalan (ou Alkeran), actuellement deux modalités sont en pratique :

- le traitement continu comporte un traitement d'attaque de 0,05 à 0,15 mg/kg jour pendant une semaine suivi d'un traitement d'entretien de 0,025 à 0,05mg/kg/j selon l'état hématologiques. Ce traitement doit être poursuivi aussi longtemps que possible.

- le traitement intermittent utilise de fortes doses discontinues; à titre d'exemple : 0,25 mg/kg/jour pendant 14 jours de suite, toutes les 6 semaines.

Pour l'ensemble de nos malades, on ne peut pas dégager de protocole précis rigoureusement suivi. Le plus souvent, le traitement a été prescrit à la demande, en adaptant la posologie aux données de l'hémogramme. Schématiquement, on donne la dose pleine si les globules blancs sont supérieurs à 4 000 et les plaquettes supérieures à 100 000; on réduit de moitié si les globules blancs sont entre 3 000 et 4 000, les plaquettes entre 75 000 et 100 000; au quart si les globules blancs sont entre 2 et 3 000, les plaquettes entre 5o 000 et 75 000; enfin au dessous de ces chiffres, on interrompt provisoirement le traitement jusqu'à la remontée des globules blancs au dessus de 2 000 et des plaquettes aux dessus de 50 000.

Pour nos 29 sujets traités par Melphalan, les doses globales administrées ont été au moins de 60 mg. Exception faite pour 3 cas où des doses négligeables ont été reçues (le traitement a dû être arrêté définitivement chez un malade après une dose de 10 mg répartie en 10 jours à cause d'une leucopénie sévère; un autre patient n'a suivi son traitement que quelques jours).

La dose moyenne reçue se chiffre à 290 mg répartie sur une durée moyenne de 98 jours,ce qui correspond à une dose journalière de 3 mg (1 comprimé 1/2 d'Alkéran). La durée moyenne du traitement qui apparaît ici fort brève, s'explique surtout par trois faits :

- un certain nombre d'évolutions rapidement mortelles,
- le manque de recul pour quelques sujets,
- enfin de nombreux cas de traitement étalé sur une ou plusieurs années n'ont pu figurér dans notre calcul, la posologie exacte n'étant pas précisée.

De l'analyse de chaque cas particulier, il apparaît que le plus souvent on a commencé par donner pendant un à plusieurs mois parfois, des doses de 2 - 4 mg/j, pour réduire à la moitié ou au quart ces doses par la suite. Le traitement a été parfois interrompu durant quelques semaines à quelques mois en cas de leucopénie ou de thrombopénie. Pour 3 malades seulement le traitement d'attaque a été plus agressif (6 mg pendant 10 à 20 jours réduit à 4 mg puis 2 mg/j par la suite).

- En ce qui concerne la cyclophosphamide (ou Endoxan)

On prescrit habituellement 2 - 3 mg/kg/j ou 150-200 mg/j per os en traitement d'attaque jusqu'à la survenue d'une leucopénie. Un traitement d'entretien prend le relais avec des doses de 50 - 100 mg/j, en s'efforcant de maintenir un chiffre de globules blancs vers 3.000

Parmi nos malades ayant reçu de l'Endoxan nous avons déjà mentionné 6 cas; à ceux ci il faut ajouter 2 patients chez qui, du fait d'une mauvaise tolérance hématologique on a substitué l'Endoxan au Melphalan administré pendant déjà plusieurs mois.

Le schéma thérapeutique adopté pour 4 cas dont les posologies sont mentionnées comporte : un traitement d'attaque de 150 à 200 mg/j pendant environ un mois; puis un traitement d'entretien par cures brèves de 15 jours, ou prolongées de quelques mois, la posologie moyenne étant de 200 mg par semaine.

Au Melphalan ou à la Cyclophosphamide ont été adjoints des traitements symptomatiques chez tous nos malades, à un moment quelconque de la maladie.

b) - Résultats

Les résultats du traitement doivent être appréciés en fonction d'une part de la qualité de la survie; d'autre part de sa durée. Pour juger des réponses subjectives et objectives, il faut un recul suffisant et un traitement suffisamment prolongé, ce qui fait défaut ici pour un certain nombre de cas.

Les critères d'efficacité sont de 2 ordres : subjectifs et objectifs que nous étudierons successivement.

c)- Critères subjectifs

Ils concernent l'état général et le syndrome douloureux. On accordera à ces critères d'amélioration subjective une grande valeur car bien souvent ils résument toute l'action thérapeutique et constituent un bienfait primordial pour les malades

L'action antalgique apparaît l'action la plus constante.

Dans notre statistique, en ce qui concerne les sujets traités par Melphalan :

- une amélioration de l'état général et/ou des douleurs est obtenue 16 fois (dans 11 cas durant une période de plus de 5 mois).

- l'état est resté stable sans apparition de douleurs ni d'altération de l'état général : 3 fois

- il y a eu aggravation ou absence d'amélioration des manifestations cliniques 6 fois;

- enfin dans 4 cas, on ignore l'évolution après la mise en route du traitement.

Sur 21 malades souffrant, un effet antalgique a été obtenu 14 fois (66,6 %) ; pour 10 d'entre eux, les douleurs ont complètement disparu. Les douleurs sont restées identiques chez 3 sujets; elles se sont aggravées chez 4 sujets.

Dans la littérature, l'action bénéfique du Melphalan sur les douleurs est retrouvée dans environ 70 % des cas. Elle se manifeste, en général, précocement (dès la 2e semaine de traitement).Le mécanisme précis en reste inconnu. Etudiant 33 observations, MESHAKA (71) constate cette action dans 65 % des cas, DRYLL (36) l'obtient dans 31 cas sur 35.

Pour ce qui est de la Cyclophosphamide, diverses publications relatent des résultats analogues sur le plan subjectif. On a parfois fait état de succès plus spectaculaire avec le Melphalan. Dans notre petit effectif, nous avons observé :

- 2 aggravations des signes généraux et des douleurs,

- 1 état stationnaire (état général médiocre, absence de douleur)

- 3 améliorations sur le plan général et fonctionnel.

Dans l'appréciation de ces résultats, il ne faut pas négliger le rôle des traitements associés, en particulier celui des corticoïdes.

Nous venons de voir l'efficacité présentée par les agents alkylants sur le plan clinique, dans bon nombre de cas; cela constitue-t-il en soi un élément pouvant

influencer la durée de survie ? Nous répondrons par l'affirmative puisque pour l'ensemble de nos malades traités par Melphalan ou Cyclophosphamide, la moyenne de survie est de 31,7 mois pour ceux qui ont répondu sur le plan subjectif (18 cas) contre seulement 6,4 mois pour les autres (8 cas).

- Critères objectifs

De nombreux critères objectifs ont été proposés afin d'apprécier l'effet des thérapeutiques :

- le principal est représenté, de l'avis de tous, par le taux de paraprotéine sérique. Une réduction d'au moins 50 % de ce taux et un chiffre inférieur à 4 g/100 ml sont souvent exigés. Certains auteurs (SAPORTA (102), MESHAKA (71)) se contentent d'une réduction de 30 % par rapport au taux initial. L'importance de la sécrétion de la globuline myélomateuse reflète bien le potentiel prolifératif de la maladie. Sa détermination par électrophorèse peut être renouvelée fréquemment sans inconvénient pour le malade. La surveillance biologique de nos malades est fondée principalement sur ce critère.

On peut également se baser sur une réduction analogue des globulines urinaires. La protéinurie est d'intérêt secondaire car ses variations sont parallèles à celles de la fraction anormale sérique, mais lorsqu'il s'agit d'une maladie de Kahler dont la seule variété d'immunoglobuline pathologique est une protéine de Bence Jones, le taux de P.B.J. urinaire (apprécié par dosage lorsqu'il n'y a pas d'autres protéines excrétées ou par électrophorèse quand il existe une protéinurie diffuse) est le meilleur critère objectif.

- les modifications de la plasmocytose médullaire ne sont pas prises en considération par la majorité des auteurs, en raison de sa grande variabilité d'un examen à l'autre chez un même malade, et en l'absence même de traitement. Par ailleurs, il faut mentionner l'inconvénient présenté par la répétition des ponctions ou biopsies. Quelques uns, cependant, retiennent cet élément : SAPORTA (102) tient compte d'une diminution de 40 % de la plasmocytose; DE HALLEUX exige une réduction à un taux inférieur à 10 %. Nous mêmes,nous étudierons la plasmocytose médullaire; tout en

sachant la prudence avec laquelle ses variations doivent être interprétées.

- la remontée du taux de l'hémoglobine est considérée comme un bon élément d'efficacité thérapeutique. Il faut pouvoir constater un gain de 2 g/100 ml à partir d'un taux initial inférieur à 10 g et chez un malade n'ayant pas reçu de transfusions depuis au moins 4 semaines. MESHAKA obtient de tels résultats chez 7 des 23 malades anémiques traités par Melphalan (soit 30 % des cas), mais à ce propos, il se demande s'il ne s'agissait pas pour la plupart d'une simple anémie par hémodilution. SPEED trouve avec une grande fréquence une remontée de l'hémoglobine. DRYLL obtient, de ce point de vue, de moins bons résultats : 3 réponses sur 16 cas (soit 18%) et ce, malgré un traitement associé comprenant prednisone et androgènes. Il peut aussi être délicat d'apprécier la signification d'une anémie et le rôle des alkylants ou des traitements associés dans sa réduction. Nous n'avons pas personnellement étudié ce facteur étant donné l'insuffisance des données numériques dont nous disposons, et l'interférence fréquente des transfusions ou du rôle de la corticothérapie très souvent associées.

- la rétrocession des plasmocytomes palpables ou objectivés par les radiographies doit être prise en considération.

- la réparation des lésions osseuses serait, pour certains un excellent critère d'action, mais elle est exceptionnelle. Malgré une forte action inhibitrice du Malphalan sur plasmocytes, dont témoignent la réduction de la plasmocytose médullaire ou des plasmocytomes, le repeuplement des géodes par les ostéoblastes, suivi d'une recalcification ne se fait pas. DE HALLEUX suggère l'hypothèse que le Melphalan inhiberait également ces phénomènes. Loin d'observer des recalcifications, on assiste le plus souvent à une aggravation des lésions radiologiques (DE HALLEUX). Pour nos malades, les bilans radiologiques successifs (quand ils ont fait partie des examens systématiques de surveillance) ont montré leplus souvent des géodes en augmentation de taille et de nombre, malgré le traitement. Nous n'avons observé qu'une seule fois un processus de recalcification. Quelques auteurs ont signalés des cas de recalcification au niveau du crâne ou d'autres localisations (BLOKHIN en 1958,

MERKULOVA en 1964, NORIN en 1964, ERIDANI (1964), WALDENSTROM (1964). Dans une étude plus récente (1972) RODRIGUEZ (95) obtient un processus de recalcification dans 30 % des cas. La signification pronostique des recalcifications sous traitement demeure discutée. Pour PLAINFOSSE, elles n'ont pas de valeur pronostique, étant présentes sur des myélomes évolutifs; et absentes sur des myélomes stabilisés. Néanmoins les formes de mauvais pronostic sont les formes lysantes et avec apparition de nouvelles localisations sous traitement.

- la réduction d'une hypercalcémie est retenue par certains. Pour d'autres auteurs, l'hypercalcémie n'a pas pu être contrôlée par le seul Melphalan (DRYLL 13 cas d'hypercalcémie). Dans la série de SAPORTA, elle impose un traitement corticoïde. Le retour à la normale des quelques hypercalcémies initiales observées par MESHAKA a été si rapide que les auteurs le rendent indépendant du traitement. Dans notre expérience nous manquons en général de recul pour dire si les alkylants ont eu un effet sur les hypercalcémies constatées. Nous pouvons seulement dire que dans un cas le Melphalan s'est révélé totalement inefficace sur ce plan, obligeant à l'emploi des corticoïdes et du phosphore.

- certains auteurs tiennent compte de la réduction de l'urémie (SAPORTA, de HALLEUX). En fait, on ne retiendra pas ce critère car les mécanismes intervenant dans l'hyperazotémie sont multiples. On note souvent une rapide amélioration sous le seul effet de la rééquilibration hydroélectrolytique (MESHAKA). Il ne semble pas que la chimiothérapie entraîne de régression de l'insuffisance rénale; mais une protéinurie de Bence Jones peut être réduite avant que des lésions rénales irréversibles se soient constituées.

- La remontée du taux d'albumine est un élément de bon pronostic déjà signalé plus haut. Elle est fréquemment constatée parallèlement à la diminution de la paraprotéine.

- la remontée des immunoglobulines normales serait un bon témoin de l'efficacité du traitement. Elle est observée dans 20 à 30 % des cas, mais le retour à des taux

voisins de la normale est rare. ALEXANIAN (3) constate que chez 42 sujets ayant répondu au traitement, 29 % présentent une élévation des immunoglobulines normales, alors qu'aucun des 27 malades restés insensibles à la chimiothérapie n'ont montré d'amélioration des taux d'immunoglobulines.

- La vitesse de sédimentation diminue en général parallèlement au pic de globuline myélomateuse, mais d'autres facteurs peuvent contribuer à son élévation (hypoalbuminémie, anémie, hyperfibrinémie, infection, insuffisance rénale), c'est pourquoi on négligera ce critère.

En ce qui concerne notre propre expérience, nous nous limitons à l'étude essentiellement des deux premiers critères cités, à savoir :

. le taux de fraction anormale dont nous avons souligné la valeur indéniable,

. le taux de plasmocytose médullaire de signification plus discutable.

Nous ne disposons pas d'éléments suffisants pour analyser les autres critères.

- La surveillance du taux de paraprotéine (le 2e taux a toujours été déterminé après un intervalle d'au moins un mois après le premier fait lors du diagnostic)a donné les résultats suivants :

Pour le groupe de malades traités par le Melphalan :

- le taux de F.A. a diminué d'au moins 30 %,11 fois (soit 64 % des cas) dans un cas la F.A. a complètement disparu.

- il est resté stable : 4 fois

- il a augmenté : 2 fois

De plus, chez 3 malades on a assisté à une évolution vers une leucémie aiguë avec disparition de la paraprotéine.

Pour le groupe traité par la cyclophosphamide, les électrophorèses n'ont été répétées que chez 3 malades : une réduction d'au moins 50 % a été obtenue dans 2 cas; la fraction anormale a augmenté dans le 3e cas.

Enfin pour les malades traités de façon symptomatique, la F.A. est restée stable ch chez 2 malades. L'évolution de laparaprotéine n'a pas été surveillée chez les autres.

D'après les principales enquêtes publiées dans la littérature, un abaissement notable du taux de F.A. sérique et/ou urinaire, est fréquemment obtenu (40 % des cas); mais il est rare qu'elle disparaisse complètement du sérum (15% dans la statistique d'ALEXANIAN (71) utilisant une polychimiothérapie). Et peut être, ainsi que l'exprime MESHAKA; faut-il redouter ces trop bons résultats car ils peuvent être suivis de rechutes sévères, résistant au traitement (cf. les séries de MESHAKA et de WALDENSTROM). Dans notre statistique, la disparition de la paraprotéine est allée de paire avec une évolution leucémique dans 3 cas; nous manquons de recul pour apprécier l'évolution de notre 4e cas. Par ailleurs, il est constaté que plus la F.A. est réduite plus longue est la survie et la rémission (HANSEN (46), ALEXANIAN (4), HOBBS). Dans une étude basée sur 33 cas de myélomes traités par Melphalan, MESHAKA (71) obtient une réduction d'au moins 30% de la paraprotéine dans 60 % des cas. Ces résultats sont comparables aux nôtres et à ceux de WALDENSTROM (117), de DRIVSHOLM (35) alors que ceux de SPEED (107) sont moins favorables.

Nous avons déjà abordé le problème de l'influence du type d'immunoglobuline sur la réponse au traitement. Elle est, d'après la littérature, très variable. Notre expérience nous inclinerait à considérer les IgA myélomes plus sensibles au traitement que les IgG myélomes puisque 5/6 ont répondu par une réduction de la F.A. contre 7/12 pour les seconde. En ce qui concerne les chaînes légères, nous manquons d'éléments pour nous prononcer (4 sur 8 réponses pour les myélomes à chaîne Kappa, 4 sur 5 pour les myélomes à chaîne lambda).

- les variations de la plasmocytose, dont l'intérêt est beaucoup moindre du fait des fluctuations spontanées, ont été étudiées chez 9 de nos malades traités par le Melphalan. Nous avons obtenu les résultats suivants :

- chez 4 malades : réduction d'au moins 40 % de la plasmocytose. Si l'infiltration plasmocytaire peut diminuer de façon importante, elle ne disparaît pratique-

ment jamais. Ainsi il est classique de dire que le myélome ne présente jamais de rémission complète, sous traitement. Dans 1 des 4 cas,cités, le taux de plasmocytes est tombé à 1 %

- chez 3 malades,il y a eu augmentation de ce taux.
- Chez 2 malades, le taux est resté identique.

Dans une série de 32 observations, MESHAKA note une réduction de même ordre dans 15 cas. Il n'a pas observé de différence entre les IgG et les IgA myélomes.

Etudiant les relations entre taux de plasmocytes médullaires et taux de globulines myélomateuses, cet auteur constate certaines discordances. Dans certaines de ses observations le taux très élevé de paraprotéine sérique est associé à une plasmocytose inférieure à 30 %. Parmi elles, on note quelques cas avec nette diminution de la F.A. sans franche modification de la plasmocytose. A l'inverse chez 2 malades avec F.A. inférieure à 20 g/l, le traitement a entraîné une diminution importante de la plasmocytose sans modification du pic globulinique. Enfin chez 2 de ses 3 malades dont l'anomalie globulinique a disparu sous Melphalan; il est à remarquer que la plasmocytose est restée élevée. De semblables divergences ont été également rapportées par AXELSSON (9), Mais dans les cas comportant à la fois un taux élevé de la paraprotéine et des plasmocytes médullaires, les modifications ont été parallèles. Outre le fait que les myélogrammes isolés ne sont pas toujours représentatifs de la prolifération plasmocytaire dans son ensemble, MESHAKA suggère la coexistence de deux populations de plasmocytes (dont l'une seulement excréterait l'immunoglobuline pathologique) qui pourraient être inégalement sensibles au traitement. Ainsi s'expliquerait la persistance d'une plasmocytose associée à la disparition de l'immunoglobuline myélomateuse.

Dans notre groupe de malades, les 4 cas de réduction de la plasmocytose voient leur pic globulinique diminuer, et même dans un cas (qui évolue par la suite vers une leucémie), on assiste à la disparition de la F.A. Dans un cas, nous avons

observé une réduction notable de la F.A. alors que la plàsmocytose restait stable à un chiffre bas (10%). Dans les autres cas, plasmocytose et taux de paraprotéine ont augmenté parallèlement. Donc, de notre expérience, il apparaît une assez bonne concordance entre ces deux éléments.

Nous devons maintenant envisager les relations existant entre durée de survie et réponses à la thérapeutique obtenues sur le plan biologique. En ce qui concerne nos malades traités par le Melphalan et actuellement décédés, il n'y a pas de différence entre les moyennes de survie des sujets ayant et n'ayant pas répondu (26 mois) contrairement à ce que nous avions observé concernant les réponses subjectives.

Nos cas d'amélioration à la fois subjective et objective observés sont peu nombreux (leur nombre est limité en particulier du fait de l'absence d'un 2e bilan complet.

- dans 6 cas on constate une amélioration sur les 2 plans,
- dans 2 cas, le malade reste cliniquement asymptomatique et la F.A. diminue
- dans 5 cas l'état clinique s'améliore alors que la F.A. augmente ou ne diminue pas
- dans 2 cas, l'état clinique reste altéré, les douleurs persistent alors que la F.A. diminue.

D'après les résultats publiés dans la littérature, il apparaît que la chimiothérapie a un effet antalgique dans 70 % des cas, alors que si l'on considère les résultats objectifs, une réponse est obtenue dans 40 - 50 % des cas : ces chiffres varient selon les séries, le mode d'administration des alkylants, les thérapeutiques associées et la sévérité des critères exigés.

3 - DISCUSSION

a) - Evolution spontanée et sous traitement

La variabilité de l'évolution spontanée du myélome fait qu'il est particulièrement difficile d'apprécier l'effet de la chimiothérapie sur la durée d'évolution

Le cas d'un de nos malades est exemplaire à ce propos : pendant 7 ans ce patient n'a reçu que des traitements symptomatiques (des plasmaphorèses principalement); seulement durant les 3 dernières années, on a eu recours à l'Endoxan la durée d'évolution a été la plus longue de notre série (lo ans 1/2).

Jusqu'en 1968, il n'était pas démontré que la chimiothérapie, en particulier le Melphalan, fut capable d'allonger la survie des malades. A l'heure actuelle, et même si l'on tient compte de la reconnaissance plus précoce de la maladie, il apparaît que les agents alkylants augmentent de façon modérée la survie.

Dès 1963-1964 des statistiques sont en faveur de l'efficacité de la cyclophosphamide : RIVERS (94) obtient une survie de 11,2 mois avec l'Endoxan contre 9,6 mois sans traitement, KORST (56) obtient des chiffres de 24,5 mois contre 9,6 mois sans Endoxan. En ce qui concerne le Melphalan, déjà en 1967, MESHAKA s'exprime en faveur de ce produit, car il constate sur 33 cas une médiane de 24 mois avec Melphalan (alors que les grandes statistiques antérieures situent leur moyenne de survie vers 16-18 mois et la médiane vers 9 mois) et surtout un taux de survie de 38 % à 3 ans (alors qu'il était de 8 et 5,3 % dans deux statistiques colligeant un très grand nombre de cas de 1935 à 1959). Ces impressions favorables seront confirmées par les résultats publiés par la suite: en 1969 RIVERS (56) donne une médiane de survie par rapport au début du traitement de 12,5 mois avec l'Endoxan, de 15,5 mois avec le Melphalan et de 3,5 mois avec un placebo; en 1970, DRYLL (36) trouve une médiane de 13 mois pour 43 cas traités par Melphalan, et de 10 mois pour 57 cas non traités il existe une différence significative des survies à 1,2 et 3 ans entre ces 2 groupes; en 1972, SAPORTA (102) constate une médiane de 32,5 mois avec l'Endoxan, de 19 mois avec le Melphalan (15 cas) et de 10,2 sans traitement (11 cas).

b) - Répondant - non répondant

De plus, on a pu préciser que cet accroissement de survie grâce à la chimiothérapie ne concerne que les sujets ayant répondu au traitement sur le plan subjectif et/ou objectif. Nous nous reporterons, pour asseoir cette opinion, aux résultats publiés dans la littérature, schématisés dans le tableau suivant :

En ce qui concerne les myélomes sous Melphalan :

Auteurs	Nombre de cas		Médiane (ou moyenne) de survie
FINKEL - 1966	28	R 14	42
		NR 14	
BERGASEL - 1967	199	R 68	46
		NR 128	25
ALEXANIAN - 1968	82	R 40	60
		NR 34	18
1969	159	R 54	45 à partir du début
		NR 92	10 du traitement
1972	392	R	36
		NR	18
MAC ARTHUR - 1970	39	R 16	54
		NR 23	17
BONTOUX - 1970	12	R	25 à partir du début
		NR	6 du traitement
SAPORTA - 1972	11	R 9	39
		NR 2	32
BROOKS - 1973	45	R objectif 17	33,5
		R subjectif 9	20
		NR 19	5,6

R = répondant - NR = non répondant

Nous apporterons une remarque concernant la statistique de SAPORTA : la différence de survie notée n'est pas significative, mais l'effectif est trop limité (2 cas seulement insensibles au traitement). Si l'on considère la survie à partir du début du traitement, la différence devient très nette : 21 contre 2,7 mois.

ALEXANIAN précise dans sa série de 1972 que les malades seulement "améliorés" ont une médiane de 19 mois; ceux qui n'ont pas répondu aux critères d'efficacité classiques et qui n'ont pas même été améliorés ont une médiane de 13 mois.

En ce qui concerne les myélomes sous cyclophosphamide :

AUTEURS	Nombre de cas		Médiane (ou moyenne) de survie
BONTOUX - 1970	16	R 9	25 à partir du début
		NR 7	6 du traitement
SAPORTA - 1972	13	R 10	49,2 premiers signes 36 début du trait.
		NR 3	18 premiers signes 4,2 début du Trait.

De l'analyse de ces statistiques, on peut déduire que l'allongement de la survie et la réponse thérapeutique sont liées. Les sujets ne répondant pas ont même survie que ceux qui n'ont pas bénéficié des agents alkylants.

Le gain de survie serait égal à la durée de rémission. Tant que la régression de la paraprotéine persiste, 90 % des malades ne souffrent plus, quand elle réaugmente ou réapparaît la rechute clinique suit. Celle-ci peut être sensible à un nouveau traitement d'attaque, mais si elle résiste, le pronostic rejoint celui des sujets non traités. Les rémissions s'étalent habituellement sur une période de 2 mois à 2 ans (6 mois à 3 ans pour MARKULOVA (67). Sur 21 réponses positives au Melphalan, DRYLL constate que seulement 11 en gardent le bénéfice après 6 mois, sous traitement. Dans notre statistique, les rémissions ont été observées durant 1 à 30 mois (la moyenne étant de 10,7 mois). La mort est survenue entre 1 et 8 mois après la reprise évolutive; mis à part 2 patients décédés plus de 4 ans après (le premier ayant répondu de nouveau au traitement, le second ayant évolué lentement vers une érythro-leucémie).

La durée pendant laquelle se maintient un résultat positif représente donc un élément important pour juger de la valeur du traitement et la durée d'évolution.

En outre, la rapidité d'action de la chimiothérapie doit être prise en compte : une réponse rapide serait de mauvais pronostic témoignant d'un myélome dont les cellules se divisent très rapidement (CLAUVEL). WALDENSTROM (1968), HOBBS 1969 (48)

PETO 1971, JOHANSON 1971, et HANSEN 1973 (46) en font la constatation dans leurs études personnelles. Dans la statistique de HANSEN, pour les sujets ayant répondu au traitement en 2 mois ou moins, la médiane se trouve être de 13 mois alors qu'elle est de 62 mois quand la réponse est lente à apparaître. Cet auteur remarque que figure un grand nombre d'altérations franches de la fonction rénale et de PBJ dans le dernier groupe, mais cet élément de mauvais pronostic peut difficilement expliquer une telle différence de survie.

c) - Protocoles thérapeutiques

Type de posologie

Le type d'administration du Melphalan est un élément qui a été envisagé par divers auteurs dans l'appréciation des résultats thérapeutiques. Ainsi WALDENSTROM en 1964, DRIVSHOLM en 1966 (35), puis MESHAKA (71) obtiennent de meilleurs résultats dans l'ensemble, avec un traitement continu. Ce dernier auteur souligne les dangers de l'interruption du traitement. Il conseille, en cas de leucopénie ou de thrombopénie, de suspendre la chimiothérapie pour une durée inférieure à 3 semaines. Actuellement, le traitement discontinu, après avoir été en faveur au début de l'utilisation du Melphalan, est de nouveau préféré par certains : en particulier, ALEXANIAN (4) obtient 40 % de rémissions avec un traitement intermittent.Sur le plan de la tolérance hématologique, l'administration discontinue ne semble pas plus aplasiante que les faibles doses continues. BROOKS en 1973 (18) estime pour sa part, que l'administration de façon continue de petites doses de Melphalan est aussi efficace pour obtenir une rémission et une survie prolongée.

- Corticothérapie associée

Les traitements associés, en particulier les corticoïdes à fortes doses, semblent avoir un rôle dans les résultats thérapeutiques. Ainsi ALEXANIAN en 1969 (2) et 1972 (4) constate que l'adjonction de Prednisone à forte dose, d'une part augmente le pourcentage de réponses (70 %) et d'autre part, allonge la durée de vie (médiane de 24 mois contre 18 mois). L'efficacité de l'association Melphalan -

Prednisone à même pu être observée dans des cas de myélome ayant résisté au Melphalan seul. Par ailleurs, la tolérance de la chimiothérapie pourrait être accrue par l'usage des corticoïdes. GIOVANNI en 1973 (42) fait également état de la supériorité de l'association Melphalan - Prednisone sur l'utilisation du Melphalan seul : il obtient 2 fois plus de réponses positives (57 % contre 23 %) et une survie plus longue (53 contre 30 mois) . Mais ilprécise que ces résultats concernent uniquement les sujets réunissant des facteurs de bon pronostic (urée $\leqslant$0,30 mg, calcémie $\leqslant$ 120mg leucocytes $\geqslant$4.000, plaquettes $\geqslant$100 000, absence d'infection). Nous n'avons personnellement pas l'expérience de l'utilisation des corticoïdes à fortes doses.

Melphalan ou Cyclophosphamide

Des deux alkylants utilisés dans le myélome, la préférence va au Melphalan; celle-ci ne paraît pas justifiée puisque des publications récentes font état d'une efficacité comparable des deux drogues.

De notre expérience, nous ne pouvons tirer aucune conclusion étant donné le trop petit nombre de nos sujets traitéspar l'Endoxan. Nous nous reporterons par conséquent, aux principales études comparatives de ces deux substances.

LEONE (60) constate une efficacité semblable, de même RIVERS (94) dans une étude en double aveugle, ne trouve pas de différence significative entre les survies des sujets traités par Endoxan (13 mois pour 49 cas) et par Melphalan (15,5 mois pour 54 cas). Dans une statistique de BONTOUX (14) les médianes de survie sont de 30 mois et 18 mois, respectivement pour l'Endoxan et le Melphalan; mais le taux de survie à 3 ans est le même (25 %) et compte tenu du nombre restreint de malades, l'efficacité est jugée voisine. Des résultats semblables sont rapportés par SAPORTA à partir d'un petit effectif : médiane à 32,5 mois pour 15 patients traités par Endoxan et 19 mois pour 11 patients traités par Melphalan; cette différence, d'ailleurs non significative, serait attribuée à une plus grande sévérité de ces derniers cas. Ceci montre l'intérêt d'études randomisées telles que celle effectuée par le Medical Research Council anglais. Il sélectionne les sujets dont l'azotémie est inférieure à 0,80.

Dans ce groupe il trouve pour 114 sujets ayant reçu de l'Endoxan une médiane de 27 mois et pour 105 ayant reçu du Melphalan une médiane de 23 mois. Ces résultats sont doncéquivalents. Bien que l'on ait parfois parlé de succès plus spectaculaires du point de vue général et fonctionnel avec le Melphalan, les résultats objectifs sont superposables.

Au total, on peut conclure à l'égalité d'efficacité du Melphalan et de la cyclophosphamide. Cette dernière, déprimant moins la moelle osseuse, pourra être préférée dans certains cas de cytopénie. Par ailleurs, l'absence de résistance croisée fait qu'en cas d'échec de l'un on pourra tenter l'autre avec quelques chances de succès.

Autres essais thérapeutiques

D'autres essais thérapeutiques ont été effectués. ALEXANIAN (4) préconise l'association Melphalan - Prednisone - Natulan (procarbazine) selon le schéma suivant :

Melphalan	0,20 mg/kg/j x 4
Prednisone	2 mg/kg/j x 4
Natulan	3 mg/kg/j x 9
	ou 4 mg/kg/j x 6

le tout pendant 6 semaines. Cette triple association augmente le pourcentage de réponse, mais la médiane de survie est peu différente de celle obtenue avec l'association Melphalan-Prednisone (respectivement 23 et 21 mois).

WILSON (119) arrivait à la même conclusion.

D'autres drogues ont été essayées,en particulier le BNCU dont l'efficacité n'est pas démontrée (HARDLEY, 47).

Jusqu'à ce qu'une nouvelle association ait fait ses preuves, on demeure donc fidèle au traitement classique par Melphalan ou Cyclophosphamide, associé ou non à la corticothérapie.

4 - RISQUES THERAPEUTIQUES

a) - Tolérance hématologique et autres

Nous avons conclu à l'efficacité de la chimiothérapie, nous devons maintenant considérer ses limites d'utilisation, notamment en ce qui concerne sa tolérance. Dans notre statistique, la tolérance hématologique a été relativement satisfaisante, sous couvert d'une posologie souple adaptée à l'hémogramme. Sur 29 cas de traitement par le Melphalan, nous avons observé :

- 2 cas d'aplasie conduisant à un décès rapide, 1 mois et 1 mois 1/2 après l'administration respective de 60 à 180 mg de Melphalan; mais il faut préciser qu'il s'agissait de myélomes évolués, dans lesquels la prolifération plasmocytaire explique en grande partie l'aplasie.

- 3 cas d'aplasie sévère mais transitoire et n'ayant entraîné aucun accident majeur, après l'administration de doses très modérées de Melphalan (< 130 mg).

- 5 cas de leucopénie $\leqslant 2000$ sans infiltration concomitante majeure,

- 5 cas de thrombopénie sans accident hémorragique grave.

Il est rare finalement, qu'une aplasie médullaire persistante fasse définitivement écarter le Melphalan. Il n'en demeure pas moins qu'une surveillance hématologique stricte, comprenant un hémogramme hebdomadaire, doit être imposée au malade. La cyclophosphamide serait moins cytopéniante.

D'autres effets secondaires sont imputables au Melphalan ou à la Cyclophosphamide : des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, des troubles cutanés. Il est exceptionnel qu'ils nécessitent la suppression du traitement. Nous avons personnellement rencontré un cas où les vomissements ont obligé à l'arrêt définitif de la chimiothérapie. Des alopécies et des cystites hémorragiques ont été décrites, consécutives à un traitement par l'Endoxan.

b) - Transformation leucémique

Il est un autre risque à considérer que l'on peut, peut être, rattacher à une chimiothérapie longtemps poursuivie : l'évolution vers une leucémie aiguë.

Dans notre série, nous en avons rencontré 3 cas. Leur moyenne de survie est de 46 mois, donc très supérieure à celle de l'ensemble de nos cas.Il est à remarquer que ces 3 malades avaient été traités par Melphalan durant au moins 20 mois avec obtention d'une rémission clinique ou biologique.

S'agit-il d'une coexistence purement fortuite de myélome et de leucémie aiguë ? Cette hypothèse envisagée par VIDEBAEK a été rejetée par une statistique de la Mayo Clinic. Le nombre de cas publiés s'élève en 1974 à environ 32 cas (cf. (30). Si la leucose est secondaire, faut-il la rattacher à l'hémopathie initiale ou au traitement par les alkylants ? Presque tous les exemples de la littérature (sauf un cas de VIDEBAEK) avaient été traités par Melphalan ou Endoxan. Avant l'utilisation du Melphalan, on n'a jamais décrit de transformation leucémique, mais il faut tenir compte du rôle de cette drogue dans l'allongement de la survie, permettant ainsi l'éclosion d'une complication tardive. Dans le cas d'une action leucémogène des alkylants, celle-ci semble liée à l'action thérapeutique du produit. En effet, la plupart des sujets ayant développé une leucémie aiguë ont présenté une rémission complète, alors qu'il est exceptionnel qu'une réponse au traitement aboutissant à une hypoplasie médullaire majeure précède une leucose aiguë. Dans nos 3 cas, nous avons pu observer une rémission durant au moins 2 ans. A côté de cette éventuelle action directe, la défaillance immunitaire des myélomateux en particulier traités par les alkylants, peut favoriser l'éclosion d'un processus leucosique. Dans l'état actuel de nos connaissances, et vu l'efficacité des agents alkylants, ces constatations ne doivent pas nous faire restreindre leur usage.

oOo

VII - CONCLUSION

Nous avons étudié 43 cas de malades atteints de myélome multiple, suivis dans le service pour la plupart au cours de ces 6 dernières années. Nous comptons dans notre série 53,5 % d'hommes et 46,5 % de femmes. La moyenne d'âge est de 62 ans (avec pour extrêmes 44 et 86 ans).

Nous nous sommes efforcés de dégager la valeur pronostique des principaux symptômes de la maladie, constatés lors du bilan initial. Nous avons ainsi retenu comme péjoratif, en ce qui concerne la qualité de survie, les éléments suivants :

- le sexe masculin
- l'existence d'un syndrome douloureux,
- un taux de fraction anormale supérieur à 40g
- l'existence d'une insuffisance rénale (taux d'urée $\geq$ 0,60 g)
- une hyperprotidémie majeure (supérieure à 100 g/l)
- une hypoalbuminémie (inférieure à 35 g/l-)
- une cytopénie : globules rouges $\leq$ 2.500.000/mm3

  plaquettes $<$ 100 000/mm3

Mais pour tous ces caractères le calcul statistique ne révèle pas de modification de la durée de survie, nettement significative.

Certains symptômes mentionnés dans la littérature ne nous sont pas apparus comme étant de mauvais pronostic, il s'agit de :

- l'altération de l'état général
- la diffusion des lésions (osseuses et autres)
- la présence de chaîne lambda et d'une protéinurie de Bence Jones, par le biais d'une atteinte rénale.

Mais pour ce dernier facteur, les conditions de recherche de la protéine de Bence Jones (mise en évidence du caractère thermosoluble, électrophorèse et immuno-électrophorèse des urines ayant été exceptionnellement pratiquées) ne nous permettent pas d'en faire une étude valable.

Dans notre série, 31 sujets sont actuellement décédés; la moyenne de survie est de 24,5 mois à partir du diagnostic et de 28,7 mois à partir des premiers symptômes. Les causes du décès ont été :

- une insuffisance rénale dans 6 cas
- une pancytopénie aiguë dans 3 cas
- une leucémie aiguë dans 3 cas
- une hémorragie dans 2 cas
- une hypercalcémie aiguë dans 1 cas
- une amylose hépatique dans 1 cas

D'autres causes ne sont pas à relier directement à la maladie. De nombreuses infections ont souvent émaillé au cours de l'évolution sans jamais être la cause directe de la mort.

En ce qui concerne la thérapeutique, outre les mesures symptomatiques habituelles, on a fait appel aux agents alkylants, essentiellement au Melphalan ou Alkeran. Le traitement a été dans l'ensemble administré sur un mode continu, avec des doses assez faibles : en moyenne 4 mg/j en traitement d'attaque, puis 1 à 2 mg/j en traitement d'entretien.

La tolérance hématologique a été dans l'ensemble satisfaisante. Il a été parfois nécessaire d'interrompre le traitement pendant quelques semaines.

Parmi nos malades traités par le Melphalan, nous avons à mentionner 3 cas d'évolution leucémique, ce qui est non négligeable relativement à notre effectif. Dans les 3 cas, il s'agit de sujets ayant été traités durant au moins 20 mois; et ayant présenté une rémission durant au moins 2 ans; leur moyenne de survie est de 46 mois. Notre étude a le mérite de mettre l'accent sur un problème important,

récemment apparu, en même temps que se développait la chimiothérapie, et que l'on assistait à un allongement de la survie des malades. Une voie de recherche nouvelle qui peut être étendue à d'autres chapitres de la pathologie, est ainsi ouverte.

Une amélioration indiscutable de l'état clinique a été constatée dans 62 % des cas en même temps qu'un allongement de la moyenne de survie, par rapport aux sujets n'ayant pas répondu sur le plan subjectif à la thérapeutique (31,7 mois contre 6,4 mois).

Une amélioration objective, fondée essentiellement sur la réduction de la fraction anormale d'au moins 30 % a été obtenue dans 64 % des cas, sans qu'on ait pu démontrer de corrélation nette avec une survie plus longue. Cependant la plupart des auteurs considère la réduction de la fraction anormale comme le critère objectif d'amélioration le plus fiable. Ils distinguent parmi les patients "répondants" et "non répondants" au traitement, pour assigner aux premiers une espérance de vie bien supérieure à celle des seconds.

La médiane de survie de nos malades (15 mois à partir du diagnostic) s'inscrit dans la marge habituelle depuis l'usage de la chimiothérapie (12 - 30 mois contre 8-9 mois auparavant). Ce résultat semblerait confirmer l'efficacité de la thérapeutique du myélome, déjà démontrée dans de nombreuses publications. Toutefois notre médiane reste relativement médiocre par rapport aux récentes statistiques. Pour l'expliquer, on pourrait évoquer peut être une insuffisance thérapeutique.

Pour établir des comparaisons entre les effets thérapeutiques, des protocoles identiques devraient être appliqués et des critères d'efficacité semblables choisis. Dans notre série, l'hétérogénéité des cas, l'absence de protocole thérapeutique bien défini ou le manque de précision des données, ne nous permettent d'évaluer qu'assez grossièrement l'action thérapeutique. Par ailleurs notre effectif est trop limité pour être parfaitement représentatif, ce qui nous expose aux dangers d'une interprétation trop hative. Donc deux nécessités s'imposent : la randomisation des études

statistiques, et des travaux colligeant l'ensemble des cas publiés en de très larges statistiques.

Au total, malgré les progrès de la chimiothérapie, un pronostic très sombre reste attaché au myélome multiple. A côté des drogues qui se sont imposées dans le traitement de cette affection, Melphalan et Cyclophosphamide, de nouvelles associations font l'objet d'essais thérapeutiques; ils suscitent de nouveaux espoirs de succès, dont l'avenir nous dira s'ils sont justifiés.

oOo

VIII - BIBLIOGRAPHIE

1 - ALEXANIAN R., BERSAGEL D.F., MIGLIORE J.P., VAUGAN W.K., HOWE C.D.
Melphalan thérapy for plasma cell myéloma
(Blood 1968, 31, 1-10)

2 - ALEXANIAN R., HAUT A., KHAN AU
Treatment for multiple myeloma
(JAMA June 2 1969, vol. 208, n°9)

3 - ALEXANIAN R., MIGLIORE P.J.
Normal immunoglobulins in multiple myelomâs
(J. Lab. Clin.Med. 1970, 75, 225-233)

4 - ALEXANIAN R., and co
Combinaison therapy for multiple myeloma
(Cancer, Août 1972, 30, 302)

5 - ANDERSEN and VIDEBAEK A.
Stem cell leucemia in myelomatosis
(Scand. J. Haemat. 1970, 3, 201)

6 - ANDRE R., DUHAMEL G., NAJMAN A., ROPARS C.P., YVART J.
Purpura de type amyloïde révélateur d'une immunoglobuline IgD
(La Presse Med. 1 mai 1971, 79, n°22)

7 - AUBERT L., ARROYO H., DETOLLE P., PICARD D. et COTTE G.
Etude clinique et cytologique ~~et~~ un 2e cas d'IgA myélome xanthometeux
avec auto anticorps circulant anti lipoprotéine.
(Sem. Hop. Paris 20 nov. 1967).

8 - AUQUIER L., ROUSSELET F., PAOLAGGI J.B., ROUQUES Cl.
Un cas de myélome multiple comportant à l'électrophorèse un double pic de
paraprotéine IgG de structure antigénique identique (type gamma2, K2)
(Sem. Hop. Paris 1971, n°27, 1751-1757)

9 - AXELSSON U.
The plasma cells of the bone marrow in myelomatosis treated with alkeran
(Scand. J. Haemat. 1966, 3, 123).

10 - BEN MOUSSA BADIA
Atteinte hépatique au cours du myélome
(Thèse Med. Paris V, 1973)

11 - BERGSAGEL DE, MIGLIORE P.J., GRIFFITH K.
Myéloma proteins and the clinical response to Melphalan therapy
(Science 1965, 148, 376).

12 - BERGSAGEL DE., PHIZ D.
Plasma cell myéloma
(Cancer dec. 1972, 30, 1588)

13 - BERNAILLE C., VALLEE G., MICHEL J.R.
Intérêt de la radiologie dans le diagnostic des myélomes
(La France Med. Nov. 1961, n°9)

14 - BONTOUX D., CHENEBIT D., DELBARRE F.
Essai d'étude comparative du Melphalan et de la Cyclophosphamide dans le traitement de la maladie de Kahler.
(Revue du Rhumat. 1970, 37 (12), 817-824)

15 - BONTOUX D., LE RAUTLIN DE LA ROY Y., ALCALAY M., NOLEN P., TALIN D'EYZAC A.
Myélome IgG à activité antistreptolysine O
(Revue du Rhumat. 1974, 41 (1), 52-55)

16 - BOUSSER J.
Les myélomes. Formes cliniques et anatomo cliniques. Diagnostic, Evolution Pronostic. Traitement.
(Revue du Prat. 11 avril 1968, T. XVIII, n°11)

17 - BRITTINGER G., KONIG E.
Contribution à l'étude clinique des paraprotéines
(Schw Med. Wschr. 1965, n°46, 95, 1584-1588)

18 - BROCK J., BATEMAN JR. and al.
Long term low dose Melphalan treatment of multiple myeloma
(Arch. Intern. Med. vol. 131, april 1973, 545-548)

19 - CABANEL G., PHELIP X., GRAS J.P., GROS-LAMBERT P., MOURIEZ D., LEGER J.
Myéloma hyposécrétant
(Sem. Hop. Paris 1973, 49, n°15, 1057-1066)

20 - CAGGIANO U., CUTTNER J., SOLOMON A.
Myéloma proteins, Bence Jones proteins and Normal immunoglobulins in multiple myeloma
(Blood 1967, 30, 265-287)

21 - CAMUS J.P.
Les protéines myélomateuses
(G.M. de France 1967, 3, VI)

22 - CANET L.
L'os du myélome multiple
(Cahiers du collège de Med., 1965, 6 n°2)

23 - CAMUS L.
Myélome multiple des os
(Médicorama Perfect. Post univ. Janvier 1968, n°48)

24 - CARBONE P.P., KELLER HOUSE L.E., GEHAME A.
Plasmatic myeloma. A study of the relationship of survival to various clinical manifestations and anomalous protein type in 112 patients.
(Am. Journal of M-d. 1967, 42, 937-948)

25 - CARCASSONNE Y., MURATORE R.
Maladie de Kahler, et autres dysglobulinémies malignes
(Corse Mediterr. Med. 1972, 18, 215)

26 - CASTAIGNE P., CHAIN F., TRUELLE J.L., ESCOUROILE R., CHOMETTE G., PERIE G. BISMUTH V., VAUGIER G.
Plasmocytose médullaire, protéinurie de Bence Jones et ostéomyélosclérose
(Nouv. Rev. Fr. d'hémat. Mai juin 1970, T.10, n°3)

27 -CHANG-KON, CHIN and Co
Multiple myeloma associated with 9 S IgG paraprotein and carcinome of the prostate.
(Cancer July 1972, 30,206)

28 - CLOAREC M., ETIENNE Mme, DEBRAY J.
A propos de l'association d'un myélome et d'une hyperlipidémie avec éruption xanthomateuse
(Sem. Hop. Paris 1972, 48, n°52, 3459-3466)

29 - CLAUVEL J.P.
Progrès et résultats dans le traitement du myélome multiple
(Bulletin du cancer 1972, t.59, n°4, 405-416)

30 - CYWINER-GOLENZER C., ADOTTI F., MARSAN C., QUILLARD C., HENON Ph., GRIMALDI A. DRYLL A.
Myélome, melphalan et leucémie aiguë myélomonocytaire
(Sem. Hop. Paris 1974, 50, 3, 207-211)

31 - DELBARRE F., SIGUIER F., GODEAU P., SAPORTA L., SELIGMAN M.
La maladie de Kahler à plasmocytes "non excrétants"
(Ann. Med. Interne mai 1970, 121, n°5, 537-544)

32 - DELMAS-MARSALET Y., GOUDEMAND M.
Les critères biologiques de la maladie de Kahler
(Cahiers du collège de Med. 1969, 10, (4), 245-250)

33 - DEROT M., WAJCNER G., PETROVER M.
L'insuffisance rénale dans la maladie de Kahler
(La Presse Med. 11 janv. 1969, n°2)

34 - DRIVSHOLM A.
Myélomatosis. A clinical and biochimical study of 105 cases
(Acta Med. Scand. 1964, 176, 509)

35 - DRIVSHOLM A.,VIDEBAEK A.
Alkeran in the treatment of myelomatosis
(Acta Med. Scand. 1966, suppl. 445, 187-184)

36 - DRYLL A., RICKEWAERT A., KAHN M.F., HAYAT M.,S. de SEZE
Le traitement du myélome multiple par le melphalan
(Sem. Hop. Paris 26 janv. 1970, 46, n°5, 289-298)

37 - DRYLL A.
Le Melphalan dans le traitement du myélome
(Immesc. Mai 1972)

38 - FAUBERT R., HARTMANN L., MALLARME J., BOIVIN P.
Renseignements fournis par l'étude quantitative et qualitative desprotéines sériques au cours de 85 cas de Maladie de Kahler
(Revue du Prat. 1 juin 1959, T. IX, n°16)

39 - FUNCK-BRENTANO J.L.
Le rein myélomateux
(Revue du Prat. 1 juin 1959, T.IX, n°16)

40 - GALTON D.A.G.
Treatment of myelomatosis
(M.R.C. Trial brit. Med.J. 1971, 2, 232)

41 - GARDAIS J., GARDAIS B., DROUET M., SIMARD C., PERREAU P.
Myélome à chaînes légères et ostéomalacie
(Revue du Rhumat. 1972, 39 (5), 386-395)

42 -GIOVANNI COSTA, ENGLE R., SCHILLING A., CARBONE P.
Melphalan and Prednisone -: an effective combination for the treatment of multiple myeloma.
(Ann. J. Med. 1973, 54/5, 589-599)

43 - GUENEL J., DUBIGEON P., GUIHENEUC P., FONTENEAU J.L.
Plasmocytosarcome du caecum apparu après 4 ans d'évolution d'un myélome multiple.
(Sem. Hop. Paris 1973, 49, n°22, 1619-1622)

44 - GUENEL J., BUREAU L., CHABOT J., GUIMBRETIERE J.
Myélome sans dysglobulinémie. Intérêt de l'électrophorèse des urines dans le diagnostic des protéinuries
(Journal de Med. de Nantes, 7, n°2)

45 - De HALLEUX F.
Le traitement du myélome multiple par le Melphalan
(La Presse Med. 4 nov. 1967, 75, 2307-2310)

46 - HANSEN O.P., JESSEN B.,BIDEBAEK A.
Prognosis of myelomatosis on treatment with prednisone and cytostatics
(Scand. J. Haemat. 1973, 1014, 282-290

47 - HARDLEY J.B., RAMANAN S.B., KIM J., THIAGARAJAN P.
Chemotherapy with triple alkylating agents plus steroïds in patients with untreated multiple myeloma
(Intern. Cong. Haemat. Sao Paulo 1972)

48 - HOBBS J.R.
Immunochemical classes of myelomatosis including data from a therapeutic trial conducted by a medical research council working party
(Brit. J. Harmat. 1969, 16, 599)

49 - HOBBS J.R.
Immunocytoma o'Mice and" men
(Brit. Med.J. 1971, 2, 67)

50 - HOBBS J.R.
Modes of escapefrom therapeutic control in myelomatosis
(Brit. Med.J. 1972, 2, 325)

51 - HOERNI B., DURAND M., CHAUVERGNE J.
Myelomes multiples. Traitement et pronostic
(Bordeaux Médical juin 1972, n°11, 1273-1279)

52 - HOOSTRADEN P. and co
Melphalan in multiple myelomas
(Blood 1967, 30, 74)

53 - INNES J., NEWALL J.
Myélomatosis
(Lancet 1961, 1, 239-245)

54 - JACQUILLAT
Données récentes sur le traitement de la maladie de Kahler
(M.P. n°388, mars 1970)

55 - KRULIK M., DEBRAY J.
Problèmes thérapeutiques actuels dans les myélomes
(Entretiens Bichat Thérap. 1973)

56 - KORST Dr. CLIFFORD GO., FOWLER WM., LOUIS J., WILL J. WILSON HE.
Multiple myéloma. Analysis of cyclophosphamide therapy in 165 patients
(J. Amer. Med. Ass. 1964, 189, 758-762)

57 - LACKNER H., HUNT V., ZUCKER MR., PEARSON J.
Anomalie de la polymérisation de la fibrine et de la rétraction du caillot dans le myélome multiple.
(Brit. J. of Haemat. 1970, 18, 625).

58 - LE CHEVALLIER PL.
Le traitement du myélome
(Sem. Hop. Paris 20 Janvier 1971).

59 - LEJEUNE F., TURPIN F., LECOUTURIER J.P., BOUVIER JB., LORTHOLARY P.
Plasmocytome ganglionnaire association à une anémie hémolytique à auto anticorps avec agglutinines froides
(La Nouvelle Presse Med. 13 avril 1972, 1, n°1?6)

60 - LEONE LA, ALBALA M.M.
(R.I. Med.J. Lç65, 48, 478-485)

61 - LICHTENSTEIN H.
Le foie dans le myélome multiple

62 - LIEVRE JA., CAMUS JP., CHOMETTE G., GUILLIEN P., CROUZET J., VITALE C.
Amylose révélatrice d'une cryptoleucose plasmocytaire chez une femme enceinte.
(Sem. Hop. Paris 1971, 47, n°25, 1619-1624)

63 - LIVER GL, TEMKSBURY DA., FUDENBERG HM
Non secretory multiple myeloma
(Blood 1972, august 40, 204)

64 - MALLARME J., FAUVERT R., HARTMANN L., ORCEL L.
Etude clinique et hématologique de la maladie de Kahler
(Revue du Prat. 1 juin 1959, T.IX, n°16)

65 - MANIGAND G., SARRASIN A., DEMUTH L., SCHOEN E., DEPARIS M., ROPARTZ C.,RIVAT L.
MALADIE DE Kahler familiale. Etude immunologique et caryotypique d'une observation.
(La Presse Med. 28 sept. 1970, 78, n°40).

66 - MARCHAL G., DUHAMEL G.
Pronostic d'ensemble et traitement des myélomes et des dysprotéinémies
(Revue du Prat. Juin 1959)

67 - MARKULOVA NB
(Vop. Onkol. 1964, 10, 51-57)

68 - MART J.L., BRIHAVE J., RETIF J.
Contribution à l'étude radiologique du myélome vertébral
(Revue du Rhumat. 1971, 38 (6-7), 427-434)

69 - MATHE G.
Le traitement du myélome
(Le Concours Med. 1968, 2, XI)

70 - MENKES C.J., HERREMAN G., PREUD'HOMME J.L., GODEAU P., DELBARRE F.
Myélome à plasmocytes non excrétants
(Nouvelle Presse Med. 29 janvier 1972, 1 n°5)

71 - MESHAKA G., SELIGMANN M., JACQUILLAT Cl. BASCH A., BERNARD J.
Traitement des myélomes par le Melphalan
(Presse Med. 1967, 75, n°46, 2301-2306)

72 - MEYERS B., SHALOM M.D., HIRSCHMAN Z., JUDITHA MD., AXELROD MD.
Current patterns of infection in multiple myeloma
(Amer. J; of Med. 1972, 52, 87)

73 - MIRAVET L.
Le myélome
(Vie Med. avril 1964, 45)

74 - MOLIA Lucette
Contribution à l'étude thérapeutique du myélome
(Thèse Med. Bordeaux II, 1972)

75 - MOREL P., GENTILHOMME O.
Corrélations cytologiques et électrophorétiques au cours du myélome
(Congrès d'hémat. de Stockholm 1964)

76 - MRC'S Working party for therapeutic trials in leukemia.
Myelomatosis : comparison of Melphalan and Cyclophosphamide therapy
(Brit. Med.J. 1971, 1, 640-641)

77 - MUNOY GR.
DNA values in myeloma
(Cancer July 1972, 32, 61)

78 - NIELSEN SM; SCHENKEN JR., CAWLEY LP.
Primary colonic plasmocytoma
(Cancer July 1972, 30, 261)

79 - NOBLE JP., BOLGERT M.
Manifestations cutanéo-muqueuses des plasmocytoses
(La Presse Med. 8 mars 1969, 77 n°12)

80 - NORIN T.
(Acta Un. Int. Cancer 1964, 20, 382-393)

81 - OTT Christian
Aspects particuliers des myélomes à chaînes légères
(Mémoire CES Rhumat. Paris 1971)

82 - OZER FL., TELATAR H., TELATAR F., MUFTIJOGUI E.
Monoclonaïgammapathy with hyperlipidémia
(Am. J. of Med. dec. 1970, 49, 841)

83 - PANAHI F., NIK-KHOU M., RAHBAR F.
Amylose articulaire, première manifestation de la maladie de Kahler chez un homme de 23 ans.
(Revue du Rhumat. 1972, 39 (5), 395-396)

84 - PAOLAGGI J.B.
Le myélome
(Les feuillets du Prat. avril 1969, n°10)

85 - PASMANTIER MW, AZAR HA
Extraskeletal spread in multiple plasma cell myeloma : a result of 57 autopsied cases.
(Cancer january 1969, vol. 3, 167-172)

86 - PEQUIGNOT I.
Myélome multiple à localisation colique
(Sem.Hop. Paris 1968)

87 - PIERON R., FERNET M., COSSET JM., TEMKINE J., PSALMON F., JAGUEUX M., MAFART Y.
Maladie de Kahler avec plasmocytome sous costal, pleurésie et péricardite à plasmocytes
(Sem. Hop. Paris 1972, 48, n°40, 2993)

88 - PIGUET H.
Traitement actuel du myélome multiple
(G.M. de France 5 fev. 1969, t.76, n°4)

89 - PIGUET H., HAYET M., BASTIT Ph. DESHAVES P.
Anomalies de l'hémostase au cours du myélome
(Revue du Rhumat. 1971, 38, 5.73, 439-443)

90 - POINSARD G., HUBAULT A., G. D'ANGLEJAN
Traitement du myélome des os

91 - PROST A., SOULILOU JP., GARDAIS J., HUREZ D., COTTIN S.
Deux nouvelles observations de myélomes à plasmocytes d'emblée ou secondairement non excrétants.
(Revue du Rhumat. 1973, 40(2), 151-157)

92 - PRUZAMSKI W.
Leucémie à plasmocyte
(Am. J. of Med. 1969, 47,60)

93 - RIVERS SL., WHITTINGTON RM., PATNO ME.
Comparison of effect of cyclophosphamide and a placebo in treatment of multiple myeloma
(Cancer Chemother Resp. 1963, 29, 115-119)

94 - RIVERS SL., PATNO ME.
Cyclophosphamide VS melphalan in myeloma
(J. Amer. Med. 1969, 207, 1328-1334)

95 - RODRIGUEZ LH., FINKELSTEIN RK; SHULLENBERGER CC., ALEXANIAN R.
Bone healing in multiple myeloma with melphalan chemotherapy
(Am. Intern. Med. 1972, 76, 551)

96 - ROTTERDAM M., DI MENZA C., VILLIAUMEY J., LARGET-PIET B.
Traitement actuel de la maladie de Kahler
(Entretiens Bichat 1974).

97 - ROYANT C.
Les manifestations révélatrices du myélome en milieu rhumatologique
(Mémoire CES Rhumat.Paris 1971)

98 - RYCKEWAERT A., MIRAVET L., HIOCO D., S. de SEZE
Les troubles du métabolisme calcique et phosphoré au cours du myélome des os
(Sem. Hop. Paris 14 dec. 1965, n°42)

99 - RYCKEWAERT A., KUNTZ D., BONHOMME J., PREUD'HOMME JL., HUREZ D., SELIGMANN M.
Un cas de myélome non sécrétant avec déminéralisation vertébrale diffuse et rétention intra cellulaire de la globuline myélomateuse
(Revue du Rhumat. Nov. 1968)

100 - SAID G., HENON P., GUERIN Cl. , KAHN MF., DORFMANN H., de SEZE S.
Un cas de maladie de Kahler à IgM globuline
(Revue du Rhumat. 1972, 39(2), 140-146)

101 - SAIGOT TR.
Myélome multiple
(G. des H. 1971, 143-42)

101 - SAPORTA L., HURON C., RONDIER J., BONTOUX D. DELBARRE F.
Pronostic de la maladie de Kahler, chez les patients traités ou non par les agents alkylants.
(Revue du Rhumat. 1972, 39(1), 11[illegible]-18)

103 - SELIGMANN MM., AMIEL JL., BERNARD J., FREYFUS B., LIEVRE JA., PEQUIGNOT H.
Comment peut-on traiter le myélome multiple et les autres dysprotéinémies malignes.
(Presse Med. 23 janv. 1965, 73, n°4)

104 - SELIGMANN M., MESHAKA G., MUREZ D., MIHAESCO C.
Les globulines myélomateuses sont-elles anormales
(Nouv. Rev. fr. d'hémat. sept. oct. 1967, t.7, n°5)

105 - S. DE SEZE, MAZABRAUD A.
Myélome
(Travail de Fondation Midy Centre Viggo Petersen. Hop. Lariboisière 1961).

106 - SIEBNER H., SGENGER BA., BUTLER R., RIVA G.
Anomalies chromosomiques dans les paraprotéinémies
(Schw. Med. Wschr. 1965, n°52, 35, 1677-1775)

107 - SPEED DE, GALTON DA., SWAN A.
Melphalan in the treatment of myelomatosis
(But. Med. J. 1964,1,1644)

108 - SULTAN C., VARET B., GOUAULT M., TEXIER J., DREYFUS B.
Myélome et ostéocondensation
(NOuv. Rev. Fr. d'hémat. N°435, séance du 18 nov. 1968, de la Société Fr. d'hémat.)

109 - TERRUSSOT G.
Maladie de Paget et Myélome
(Thèse Med. Dijon 1973)

110 - TOUCHE M., GOUIN B., PRELL J.L., BLANC D., TEILLET F., BARGE J., HARDOUIN J.P.
Ictère cholostatique au cours d'une amyloïdose généralisée avec encahissement hépatique associé à un myélome atypique
(Am. Med. Int. avril 1973, 123, n°4, 303-308)

111 - VALLETEAU M., DE MOUILLAC
Du plasmocytome solitaire au myélome multiple
(Progr. Med. 1971, 100, 241-247)

112 - VELEZ-GARCIA E., MALDONADO N.
Long term follow up and therapy in multiple myeloma
(Cancer janv. 1971, 27,44)

113 - VIDEBAECK A., JOHANSEN H.
Prognosis in 80 cases of multiple myeloma
(Dans Med. Bull. 1956, 4, 174-176)

114 - VIGNON G.
Le myélome multiple
(Cahiers Med. Lyonnais Mars 1964)

115 - VIGNON G., MEGARD M., VAUZELLE JL., GOUTTELLE A., CHATIN B.
Syndrome du canal carpien et myélome multiple
(Rev. Lyonnaise de Med. Juin 1966)

116 - VIGNON G., MEUNIER P., TACHON G.
La forme ostéoporotique du rachis myélomateux
(Rev. Lyonnaise de Med. Juin 1966)

117 - VIGNON G., MEGARD M.
Myélome
(Encycl. Med. Chir. 1967, 14027 B 10)

118 - WALDENSTROM J.
Melphalan thérapy in myélomatosis
(Brit. Med. J. 1964, 1, 869-865)

119 - WARTER J., MANTZ JM., GRAPPE JM., BERTHIER G., MELON G.
La leucémie à plasmocytes
(Sem. Hop. Paris 14 fev. 1967, n°812, 503-512)

120 - WILSON HE., BONNET JD., GEHAN EA., HAUT A., HEWLETT JS.
LANE M., MONTO R., ALEXANIAN R.
Combinaison chemotherapy of multiple myeloma
(Blood 1971, 38,803)

121 - YAKULIS V. and Co
Surface immunoglobulins of circulating lymphocytes in plasmocytoma
(Blood avril 1972, 39, 453).

oOo

Vu le Président de Thèse

Pr. DEBRAY

Vu le Doyen de la Faculté
Saint Antoine

Pr. DEBRAY

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET